

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA I



SÍNTESIS DE COMPUESTOS HOMOQUIRALES A PARTIR DE 2-NORBORNANONAS NATURALES

TESIS DOCTORAL

SANTIAGO DE LA MOYA CERERO

1 9 9 4

DIRECTORES

ANTONIO GARCÍA MARTÍNEZ
ENRIQUE TESO VILAR
AMELIA GARCÍA FRAILE

A la memoria de mis abuelos Marcelino y Santiago

El trabajo que se recoge en esta Memoria ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica I de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid, bajo la dirección de los Profesores Drs. D. Antonio García Martínez, D. Enrique Teso Vilar y D^aa. Amelia García Fraile, a quienes deseo expresar mi más sincero agradecimiento por los conocimientos científicos y valores humanos que me han transmitido durante los últimos años, así como por la inestimable ayuda y dedicación prestadas sin las cuales no hubiera podido llevarse a cabo esta Tesis.

Asimismo deseo también manifestar mi más profundo reconocimiento:

A los Profesores Drs. D. José Luis Soto Cámara y D. Benito Alcaide Alañón, Directores del Departamento de Química Orgánica I, por su acogida en dicho departamento.

A la Profesora Dra. D^aa. Rosa María Claramunt Vallespí, Directora del Departamento de Química Orgánica y Biología de la Universidad Nacional de Educación a Distancia, por la facilidad prestada para la realización de las medidas de rotación molecular.

A la Profesora Dra. D^aa. Mercedes Pardo Criado, y a todos los componentes de su grupo de investigación por la acogida en su laboratorio, en una época que fue de gran dificultad.

A los licenciados D^aa. Cristina Díaz Oliva y D. José María González-Fleitas de Diego, cuyo trabajo de licenciatura forma parte de esta Tesis Doctoral.

A todos los componentes del grupo de investigación del Profesor Dr. D. Antonio García Martínez que con su amistad, cariño y trabajo han facilitado el mío propio.

A todos mis compañeros del Departamento de Química Orgánica I con los que he tenido la satisfacción de convivir a lo largo de estos últimos años.

Finalmente, a todos mis amigos y especialmente a mi familia, que con su cariño me han apoyado durante toda la realización de este trabajo.

Índice

Nota Preliminar	XIII
Abreviaturas y Acrónimos	XV
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Derivados del Norbornano en Síntesis Estereoselectiva	7
2. ANTECEDENTES	17
2.1. Reactividad de Derivados Cabeza de Puente en Sistemas Bicíclicos tensos	19
2.2. Reactividad de Triflatos Cabeza de Puente	21
2.3. Síntesis de Triflatos Cabeza de Puente	23
2.4. Síntesis Enantioespecífica de Derivados Ciclopentánicos	27
2.4.1. Transposición de Beckmann de 2-Norbornanoximas	30
2.5. Derivados del Biciclo[2.1.1]hexano	33
2.6. Ácidos 1-Norbornanocarboxílicos	39
2.7. Dioles y Aminoalcoholes Derivados del Norbornano en Síntesis Estereoselectiva.	43
2.7.1. Adición Enantioselectiva de Compuestos Organometálicos a Compuestos Carbonílicos	47
a. Reacciones de Compuestos Carbonílicos con Reactivos Organometálicos Modificados por Auxiliares Quirales Próticos	48
b. Alquilación Enantioselectiva Catalizada por Auxiliares Quirales Próticos	50
2.8. El Grupo Ciano como Nucleófilo, Reacción de Triflatos con Nitrilos	52
2.9. 1-Norbornilaminas: Agentes Antivirales y Antiparkinsonianos	57
3. OBJETIVOS	63
a. Estudio de la Reacción de 1-Metil-2-norbornanonas con Anhídrido Trifílico	65
a.1. En Presencia de una Base no-Nucleófila	65
a.2. En Presencia de un Nucleófilo	66
b. Síntesis Enantioespecífica de Derivados 2-Metilén-1-norbornánicos	67
c. Síntesis Enantioespecífica de 1-Norbornilaminas	68

d.	Síntesis Diastereoselectiva de 1-Amino-2-norbornanoles y 1,2-Norbornanodiolos	69
e.	Síntesis Enantioespecífica de Ácidos 1-Norbornanocarboxílicos	69
f.	Síntesis Enantioespecífica de Derivados Ciclopentánicos	70
f.1.	Fragmentación de Beckmann de 2-Norbornanoximas 1-Sustituidas	70
f.2.	Ruptura Oxidativa de 1,2-Norbornanodiolos	72
g.	Síntesis Enantioespecífica de Derivados Cabeza de Puente del Bicyclo[2.1.1]hexano	72
4.	METODOLOGÍA Y DISCUSIÓN	75
4.1.	Reacción de 1-Metil-2-norbornanonas con Anhídrido Tríflico en Presencia de una Base no-Nucleófila: Síntesis Enantioespecífica de Triflatos de 2-Metilén-1-norbornilo	77
4.2.	Isomerización de Triflatos de 2-Metil-1-norbornenilo	78
4.3.	Reacción de 1-Metil-2-norbornanonas con Anhídrido Tríflico en Presencia de un Nucleófilo	79
4.4.	Reacción de Triflatos de 2-Metilén-1-norbornilo con Nucleófilos: Síntesis Enantioespecífica de Derivados 2-Metilén-1-norbornánicos	88
4.5.	Síntesis Enantioespecífica de 2-Metilén-1-norbornilaminas	92
4.6.	Transposición de Wagner-Meerwein de Cationes 2-Ciano-1-metil-2-norbornílicos: Síntesis Enantioespecífica de 2-Metilén-1-norbornanocarbonitrilos	92
4.7.	Síntesis Enantioespecífica de Ácidos 2-Metilén-1-norbornanocarboxílicos	94
4.8.	Ozonólisis de Derivados 2-Metilén-1-norbornánicos: Síntesis de 2-Norbornanonas 1-Sustituidas	96
4.9.	Hidrólisis de 2-Oxo-1-norbornanocarbonitrilos: Síntesis Enantioespecífica de Ácidos 1-Norbornanocarboxílicos	99
4.10.	Estudio de la Fragmentación de Beckmann en Derivados 2-Hidroxiimino-1-norbornánicos: Síntesis Enantioespecífica de Derivados Ciclopentánicos	105
4.10.1.	Reacción de Derivados 2-Oxo-1-norbornánicos con Hidroxilamina	106
4.10.2.	Estudio de la Fragmentación de Beckmann de Derivados 2-Hidroxiimino-1-norbornánicos con Anhídrido Tríflico: Síntesis Enantioespecífica de Derivados Ciclopentánicos	110

4.11.	Aplicación de la Transposición de Beckmann de Triflatos de 2-Hidroxiimino-1-norbornilo: Síntesis Enantioespecífica de 3-Oxociclopentanoacetoni-trilos	114
4.12.	Síntesis Diastereoselectiva de 1-Amino-2-norbornanoles	116
4.12.	Síntesis Diastereoselectiva de 1,2-Norbornanodiolos	118
4.13.	Ruptura Oxidativa de 1,2-Norbornanodiolos: Síntesis Enantioespecífica de 3-Oxociclopentanoacetaldehidos	122
4.14.	Síntesis Diastereoselectiva de Triflatos de 2-Hidroxi-1-norbornilo	124
4.15.	Reacción de Triflatos de 2-Oxo-1-norbornilo con Reactivos de Grignard: Síntesis Enantioselectiva de 1-Acil- y 1-Hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-2H-piridos	126
5.	PARTE EXPERIMENTAL	133
5.1.	Consideraciones Preliminares	135
5.2.	Síntesis de (±)-1-Metil-2-Norbornanona	137
5.2.1.	(±)-2- <i>exo</i> -Metil-2-norbornanol	137
5.2.2.	(±)-1-Metil-2-norbornanona	138
5.3.	Preparación de Anhídrido Tríflico	139
5.4.	Reacción de 1-Metil-2-norbornanonas con Anhídrido Tríflico en Ausencia de Nucleófilo: Síntesis de Triflatos de 2-Metilén-1-norbornilo. Método General	140
5.4.1.	Triflato de (±)-2-Metilén-1-norbornilo	141
5.4.2.	Triflato de (1 <i>R</i>)-3,3-Dimetil-2-metilén-1-norbornilo	143
5.4.3.	Triflato de (1 <i>S</i>)-7,7-Dimetil-2-metilén-1-norbornilo	144
5.5.	Isomerización de Triflatos de 2-Metil-1-norbornenilo. Método General	146
5.5.1.	Isomerización de Triflato de (±)-2-Metil-1-norbornenilo	147
5.5.2.	Isomerización de Triflato de (1 <i>S</i>)-2,7,7-Trimetil-1-norbornenilo	147
5.6.	Reacción de 1-Metil-2-norbornanonas con Anhídrido Tríflico en Presencia de Nucleófilos. Método General	148
5.6.1.	(±)-2,4,8-Trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanobenzo[<i>d</i>]pirimidina	148
5.6.2.	Triflato de (±)-3- <i>exo</i> -Acetamido-4,7,7-trimetil-1-norbornilo	149
5.6.3.	Triflato de (±)-4,7,7-trimetil-3- <i>exo</i> -yodo-1-norbornilo	152
5.7.	Reacción de Triflatos de 2-Metilén-1-norbornilo con Nucleófilos: Síntesis de Derivados 2-Metilén-1-norbornánicos	153
5.7.1.	Síntesis de <i>N</i> -(2-Metilén-1-norbornil)acetamidas. Método Ge-	

	neral	153
5.7.1.1.	(±)- <i>N</i> -(2-Metilén-1-norbornil)acetamida	154
5.7.1.2.	(1 <i>R</i>)- <i>N</i> -(3,3-Dimetil-2-metilén-1-norbornil)acetamida	155
5.7.1.3.	(1 <i>S</i>)- <i>N</i> -(7,7-Dimetil-2-metilén-1-norbornil)acetamida	156
5.7.2.	Síntesis de Yoduros de 2-metilén-1-norbornilo. Método General	157
5.7.2.1.	Preparación de Yoduro de Magnesio Eterato	158
5.7.2.2.	Yoduro de (1 <i>R</i>)-3,3-Dimetil-2-metilén-1-norbornilo	158
5.7.2.3.	Yoduro de (1 <i>S</i>)-7,7-Dimetil-2-metilén-1-norbornilo	159
5.7.3.	Síntesis de 2-Metilén-1-norbornanoles. Método General	160
5.7.3.1.	(1 <i>R</i>)-3,3-Dimetil-2-metilén-1-norbornanol	161
5.7.3.2.	(1 <i>S</i>)-7,7-Dimetil-2-metilén-1-norbornanol	162
5.8.	Síntesis de 2-Metilén-1-norbornilaminas. Método general	163
5.8.1.	(1 <i>R</i>)-3,3-Dimetil-2-metilén-1-norbornilamina	164
5.8.2.	(1 <i>S</i>)-7,7-Dimetil-2-metilén-1-norbornilamina	165
5.9.	Síntesis de 2-Metilén-1-norbornanocarbonitrilos. Método General	166
5.9.a.	Síntesis de 2-Hidroxí-1-metil-2-norbornanocarbonitrilos	166
5.9.b.	Síntesis de 2-Metilén-1-norbornanocarbonitrilos	167
5.9.1.	(1 <i>R</i>)-3,3-Dimetil-2-metilén-1-norbornanocarbonitrilo	168
5.9.2.	(1 <i>S</i>)-7,7-Dimetil-2-metilén-1-norbornanocarbonitrilo	169
5.10.	Acetato de (1 <i>R</i>)-3,3-Dimetil-2-metilén-1-norbornilo	171
5.11.	Síntesis de Ácidos 2-Metilén-1-norbornanocarboxílicos. Método General	172
5.11.1.	Ácido (1 <i>R</i>)-3,3-Dimetil-2-metilén-1-norbornanocarboxílico	173
5.11.2.	Ácido (1 <i>S</i>)-7,7-Dimetil-2-metilén-1-norbornanocarboxílico	174
5.12.	Ozonólisis de Derivados 2-Metilén-1-norbornánicos: Síntesis de 2-Norbornanonas	175
5.12.1.	(±)-Triflato de 2-Oxo-1-norbornilo	176
5.12.2.	Triflato de (1 <i>R</i>)-3,3-Dimetil-2-oxo-1-norbornilo	177
5.12.3.	Triflato de (1 <i>R</i>)-7,7-Dimetil-2-oxo-1-norbornilo	178
5.12.4.	(±)- <i>N</i> -(2-Oxo-1-norbornil)acetamida	179
5.12.5.	(1 <i>R</i>)- <i>N</i> -(3,3-Dimetil-2-oxo-1-norbornil)acetamida	180
5.12.6.	(1 <i>R</i>)- <i>N</i> -(7,7-Dimetil-2-oxo-1-norbornil)acetamida	181

5.12.7.	(1 <i>R</i>)-3,3-Dimetil-1-yodo-2-norbornanona	182
5.12.8.	(1 <i>R</i>)-1-Amino-3,3-dimetil-2-norbornanona	183
5.12.9.	(1 <i>R</i>)-1-Amino-7,7-dimetil-2-norbornanona	184
5.12.10.	Acetato de (1 <i>R</i>)-3,3-Dimetil-2-oxo-1-norbornilo	185
5.12.11.	(1 <i>S</i>)-3,3-Dimetil-2-oxo-1-norbornanocarbonitrilo	186
5.12.12.	(1 <i>S</i>)-7,7-Dimetil-2-oxo-1-norbornanocarbonitrilo	187
5.12.13.	Ácido (1 <i>R</i>)-3,3-dimetil-2-oxo-1-norbornanocarboxílico	189
5.13.	Hidrólisis de 2-Oxo-1-norbornanocarbonitrilos en Medio Ácido: Síntesis de Ácidos 2-Oxo-1-norbornanocarboxílicos. Método General	190
5.13.1.	Ácido (1 <i>R</i>)-3,3-Dimetil-2-oxo-1-norbornanocarboxílico	191
5.13.2.	Ácido (1 <i>R</i>)-7,7-Dimetil-2-oxo-1-norbornanocarboxílico	191
5.14.	Hidrólisis de 2-Oxo-1-norbornanocarbonitrilos en Medio Básico: Síntesis de Ácidos 3-Carboxiciclopentanoacéticos. Método General	193
5.14.1.	Ácido (1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> /3 <i>S</i>)-3-Carboxi- α,α -dimetilciclopentanoacético	194
5.14.2.	Ácido (1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> /3 <i>S</i>)-3-Carboxi-2,2-dimetilciclopentanoacético	195
5.15.	Reacción de Derivados 2-Oxo-1-norbornánicos con Hidroxilamina. Método General	196
5.15.1.	(<i>E</i>)-(\pm)-2-Norbornanoxima	197
5.15.2.	Triflato de (<i>E</i>)-(\pm)-2-Hidroxiimino-1-norbornilo	198
5.15.3.	Triflato de (<i>E</i>)-(1 <i>R</i>)-3,3-Dimetil-2-hidroxiimino-1-norbornilo	199
5.15.4.	Triflato de (<i>E</i>)-(1 <i>R</i>)-7,7-Dimetil-2-hidroxiimino-1-norbornilo	200
5.15.5.	(<i>Z</i> / <i>E</i>)-(1 <i>R</i>)- α,α -Dimetil-2-hidroxiiminociclopentanoacetónitrilo	201
5.15.6.	(<i>E</i>)-(1 <i>S</i>)-2,2-Dimetil-3-hidroxiiminociclopentanoacetónitrilo	203
5.15.7.	(<i>E</i>)-(1 <i>R</i>)-3,3-Dimetil-1-yodo-2-norbornanoxima	204
5.15.8.	(<i>E</i> / <i>Z</i>)-(1 <i>R</i>)-3,3-Dimetil-2-hidroxiimino-1-norbornanocarbonitrilo	209
5.16.	Reacción de 2-Norbornanoximas con Anhídrido Triflórico: Fragmentación de Beckmann de 2-Norbornanoximas. Método General	210
5.16.1.	(\pm)-2-Ciclopentenoacetónitrilo y (\pm)-3-Ciclopentenoacetónitrilo	210
5.16.2.	(1 <i>R</i>)-2,2,3-Trimetil-2-ciclopentenoacetónitrilo y (1 <i>R</i>)-2,2-Dimetil-3-metilciclopentanoacetónitrilo	213
5.16.3.	Triflato de (\pm)-3-Cianometil-1-ciclopentenilo y Triflato de (\pm)-4-Cianometil-1-ciclopentenilo	214
5.16.4.	Triflato de (3 <i>R</i>)-3-(1-Ciano-1-metiletil)-1-ciclopentenilo y Triflato de (4 <i>R</i>)-4-(1-Ciano-1-metiletil)-1-ciclopentenilo	215

5.16.5.	Triflato de (4 <i>S</i>)-4-Cianometil-5,5-dimetil-1-ciclopentenilo	217
5.16.6.	(1 <i>R</i>)- α,α -Dimetil-3-yodo-2-ciclopentenoacetnitrilo y (1 <i>R</i>)- α,α -Dimetil-3-yodo-3-ciclopentenoacetnitrilo	218
5.16.7.	3-Isopropilidén-1,1-ciclopentanodicarbonitrilo y (3 <i>R</i>)-3-Iso-propenil-1,1-ciclopentanodicarbonitrilo	221
5.17.	Solvólisis de Triflatos de 3-Cianometil-1-ciclopentenilo: Síntesis de 3-Oxociclopentanoacetnitrilos	222
5.17.1.	(1 <i>R</i>)- α,α -Dimetil-3-oxociclopentanoacetnitrilo	222
5.17.2.	(1 <i>S</i>)-2,2-Dimetil-3-oxociclopentanoacetnitrilo	223
5.18.	Síntesis de 1-Amino-2-norbornanoles. Método General	225
5.18.1.	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1-Amino-3,3-dimetil-2-norbornanol	225
5.18.2.	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1-Amino-7,7-dimetil-2-norbornanol	226
5.19.	Síntesis de 1,2-Norbornanodioles. Método General	227
5.19.1.	(\pm)-1,2- <i>exo/endo</i> -Norbornanodiol	228
5.19.2.	(1 <i>R</i>)-5,5-Dimetil-1-biciclo[2.1.1]hexanometanol	229
5.19.3.	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-3,3-Dimetil-1,2-norbornanodiol	230
5.19.4.	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-7,7-Dimetil-1,2-norbornanodiol	231
5.20.	Síntesis de Triflatos de 2-Hidroxi-1-norbornilo	232
5.20.1.	Triflato de (\pm)-2- <i>exo/endo</i> -Hidroxi-1-norbornilo	233
5.20.2.	Triflato de (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-3,3-Dimetil-2-hidroxi-1-norbornilo	234
5.20.3.	Triflato de (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-7,7-Dimetil-2-hidroxi-1-norbornilo	235
5.21.	Fragmentación Oxidativa de 1,2-Norbornanodioles: Síntesis de 3-Oxociclopentanoacetaldehidos. Método General	236
5.21.1.	(\pm)-3-Oxociclopentanoacetaldehido	237
5.21.2.	(1 <i>R</i>)- α,α -Dimetil-3-oxociclopentanoacetaldehido	239
5.21.3.	(1 <i>S</i>)-2,2-Dimetil-3-oxociclopentanoacetaldehido	240
5.22.	Reacción de Triflatos de 2-Oxo-1-norbornilo con Reactivos de Grignard: Síntesis de Derivados del Biciclo[2.1.1]hexano. Método General	241
5.22.1.	α,α -Dimetil-1-biciclo[2.1.1]hexanometanol	242
5.22.2.	(1 <i>R</i>)- $\alpha,\alpha,5,5$ -Tetrametil-1-biciclo[2.1.1]hexanometanol	243
5.22.3.	(1 <i>S</i>)- $\alpha,\alpha,5,5$ -Tetrametil-1-biciclo[2.1.1]hexanometanol	244
5.22.4.	(1 <i>R</i>)-1-(3-Butenilcarbonil)-5,5-dimetilbiciclo[2.1.1]hexano	245
6.	CONCLUSIONES	247
7.	BIBLIOGRAFÍA	253

Nota Preliminar

La presente memoria se encuentra estructurada en siete capítulos. En el capítulo uno (*Introducción*) hemos intentado poner de manifiesto la importancia que la síntesis estereoselectiva presenta en la Química Orgánica actual, resaltando la utilización del alcanfor y sus derivados como sustratos, de gran versatilidad, para conseguir la preparación de productos de interés, estereoméricamente enriquecidos, tema central de este trabajo. En el capítulo dos (*Antecedentes*) se recogen los datos bibliográficos más relevantes en los que se basa este estudio, recalándose la dificultad existente en la preparación estereoselectiva de algunos compuestos quirales de interés, como pueden ser ciertos derivados ciclopentánicos y norbornánicos. En el capítulo tres (*Objetivos*) se expone someramente el plan de trabajo, que se propone en base a los datos bibliográficos expuestos en el apartado anterior, así como a la experiencia acumulada a lo largo de los años por nuestro grupo de investigación. A continuación, en el capítulo cuatro (*Metodología y Resultados*) se muestran los procedimientos químicos llevados a cabo, exponiéndose y discutiéndose los resultados obtenidos. Seguidamente, en el capítulo cinco (*Parte Experimental*) se describen los procedimientos experimentales realizados, así como los datos espectroscópicos de los distintos productos obtenidos. El capítulo seis (*Conclusiones*) es un resumen de las deducciones más importantes que se han alcanzado con la realización de este trabajo. Por último, en el capítulo siete (*Bibliografía*) se ordenan las referencias bibliográficas utilizadas en la elaboración de esta Tesis.

Para nombrar los distintos compuestos se han adoptado las reglas de la IUPAC de forma preferente. No obstante, se han elegido ciertos nombres frente a otros, quizá más correctos, como las abreviaturas *trifliloxilo* y *triflato* por *trifluorometanosulfonilo* y *trifluorometanosulfonato* respectivamente, por parecernos que de esta forma se hacía más inteligible la nomenclatura; en esta línea, también se ha preferido utilizar el nombre *norbornano* frente al de *biciclo[2.2.1]heptano*. Para ciertos productos naturales cuyo nombre *vulgar* tiene una fuerte implantación (como *alcanfor* o *fencona*), se ha descrito éste junto con el sistemático. Finalmente, para los derivados ciclopentánicos y *biciclo[2.1.1]hexánicos* se ha preferido utilizar la *nomenclatura conjuntiva* (utilizada para estos compuestos en el Chemical Abstracts).

Abreviaturas y Acrónimos

a	Ancha (IR)
Ac	Acetilo
APT	Técnica RMN (<i>Attached Proton Test</i>)
B	Fragmentación base o más intensa (EM)
Brosilato	<i>p</i> -Bromobenzenosulfonato
c	Concentración, cuadruplete (RMN)
CG	Cromatografía de gases
Condic.	Condiciones de reacción
Conf.	Configuración
d	Débil (IR), duplete (RMN)
DBU	1,8-Diaza-7-biciclo[5.4.0]undeceno
DEG	Dietilenglicol
DEPT	Técnica RMN (<i>Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer</i>)
DIG	Diglime (éter 2-dimetoxietílico)
DIMPA	<i>N,N</i> -Diisobutil-2,4-dimetil-3-pentilamina
DMSO	Dimetilsulfóxido
DTBMP	2,6-Di- <i>tert</i> -butil-4-metilpiridina
e.d.	Exceso diastereomérico
e.e.	Exceso enantiomérico
EM	Espectrometría de masas
ent-	Enantiómero
Et	Etilo
Éter etílico	Éter dietílico
eV	Electrónvoltios
E(+)	Electrófilo
f	Fuerte (IR)
FID	Detector por ionización de llama (CG)
g	gramos
h	Horas
Hidról.	Hidrólisis
HMPA	Hexametilfosforamida
Hz	Hertzios
h.ν	Reacción fotoquímica
I	Efecto electrónico inductivo
IR	Espectroscopía infrarroja

XVI Abreviaturas y Acrónimos

<i>k</i>	Constante de velocidad
KHz	Kilohertzios
LAH	Hidruro de litio y aluminio
Lit.	Cita bibliográfica
m	Metros, media (IR), multiplete (RMN)
M	Catión metálico
ma	muy ancha (IR)
md	muy débil (IR)
Me	Metilo
mf	Muy fuerte (IR)
min.	Minutos
MPYS	<i>meta</i> -Peryodato sódico
MHz	Megahertzios
ml	Mililitros
mmol	Milimoles
Ms	Mesilo (metanosulfonilo)
Mw	Megawatios
M ⁺	Fragmento molecular (EM)
m/e	Relación entre la masa de un fragmento con respecto a la carga del mismo (EM)
Nonaflato	Nonafluorobutanosulfonato
Nu:(-)	Nucleófilo
P.e.	Punto de ebullición
P.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
Pir.	Piridina
ppm	Partes por millón (RMN)
P.s.	Punto de sublimación
Refl.	Reflujo
RMN	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear
R _q	Resto quiral
Rto.	Rendimiento
s	Segundos, singlete (RMN)
sa	Singlete ensanchado
S _N 1	Sustitución nucleófila unimolecular
S _N 2	Sustitución nucleófila bimolecular
t	Triplete (RMN)

t.a.	Temperatura ambiente
Tf	Triflilo (trifluorometanosulfonilo)
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
Tol	Tolilo (metilfenilo)
Tosilato	<i>p</i> -Metilbencenosulfonato
Triflato	Trifluorometanosulfonato
Ts	Tosilo (<i>p</i> -metilbencenosulfonilo)
U.V.	Radiación ultravioleta
X	Grupo nucleófilo (Halogenuro, etc)
$[\alpha]_D^{20}$	Rotación molecular, mediada con la emisión D del sodio, a la temperatura de 20°C
δ	Desplazamiento químico (RMN)
ν	Número de ondas (IR)

"No substance known to us suffers rearrangements of its parts and undergoes a complete change of type more readily than does camphor..."

(H. E. Armstrong and T. M. Lowry, *J. Chem. Soc.* 1902, 81, 1441)

"Ninguna sustancia conocida por nosotros experimenta transposiciones de su esqueleto, dando lugar a un completo cambio de estructura, tan rápida y fácilmente como lo hace el alcanfor..." (H. E. Armstrong y T. M. Lowry, *J. Chem. Soc.* 1902, 81, 1441).

1. Introducción

1. INTRODUCCIÓN.

La asimetría molecular está jugando un importantísimo papel en el desarrollo de la ciencia y tecnología actuales. De esta forma, numerosas moléculas ópticamente activas presentan interesantes propiedades biológicas que, o bien no aparecen en sus isómeros ópticos (enantiómeros o diastereómeros), o bien lo hacen en menor grado¹ (figura 1); por otro lado, las moléculas quirales están contribuyendo a la creación de nuevos materiales poliméricos con interesantes propiedades químicas².

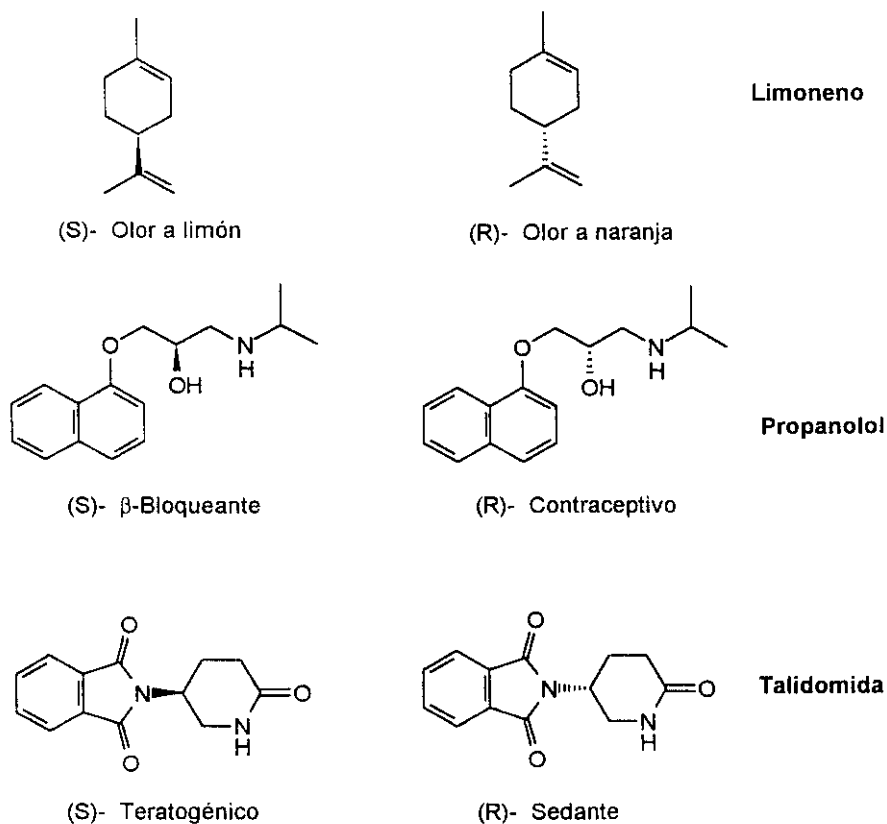


Figura 1

Por todo ello, cada vez es más frecuente que el químico tenga que enfrentarse al problema de sintetizar un producto quiral, en forma de un único estereoisómero; el estudio de la resolución de estos problemas constituye una de las áreas de trabajo más importantes en la Química Orgánica de nuestros días.

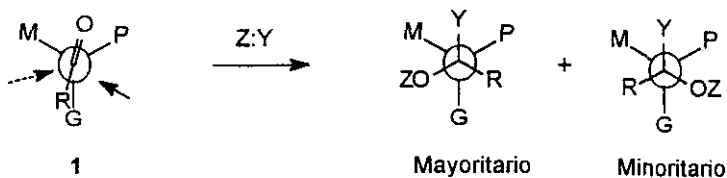
Existen dos posibles vías de acceso para este tipo de moléculas³: La primera consiste en la utilización de un producto quiral, estereoméricamente puro, como sustrato de partida y sobre éste realizar las modificaciones químicas necesarias que conduzcan a la molécula deseada, con la condición de que dichas modificaciones no destruyan los centros quirales ya presentes (o al menos algunos de ellos). El material ópticamente puro (homoquiral) de partida puede ser obtenido mediante una síntesis previa, o por resolución de una mezcla racémica, pero la forma más habitual es obtenerlo directamente de la naturaleza, ya que existen una gran cantidad de productos tales como esteroides, azúcares y aminoácidos, que están presentes en sus fuentes naturales en forma de un único isómero óptico⁴.

La segunda vía es la conocida como *síntesis asimétrica*, o *síntesis estereoselectiva*⁵, basada en el hecho de que cuando en una determinada molécula se crea un centro quiral, las dos posibles configuraciones (*R* y *S*) no se forman en la misma proporción si la formación de dicho centro asimétrico se ha efectuado en un entorno quiral. Se pueden establecer tres grandes divisiones (o tipos) de reacciones de síntesis asimétrica, dependiendo del papel que juegue el compuesto quiral en dicha síntesis, que a continuación se detallan someramente.

1. Sustrato ópticamente activo: Cuando se parte de un sustrato ópticamente activo y se crea un nuevo centro quiral, los dos posibles estereoisómeros no se forman en proporciones iguales (salvo casos excepcionales). La explicación a este hecho radica en la existencia de una dirección preferida para el ataque del reactivo, debida a una diferenciación espacial determinada por los grupos unidos al centro (o centros) quiral ya existente en la molécula de partida.

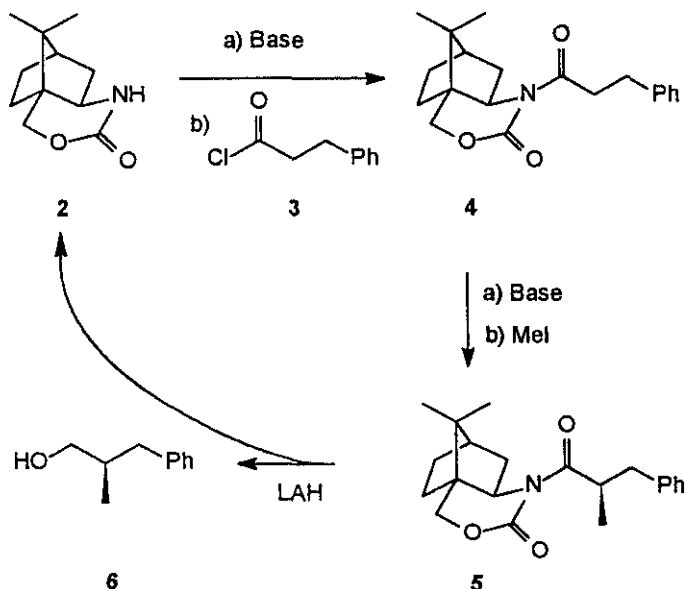
Este es el caso de las adiciones al doble enlace carbono-oxígeno de cetonas que posean un centro asimétrico en α ; la denominada *regla de Cram*⁶, predice el diastereómero que se formará preferentemente (esquema 1). Si dicha cetona se representa a lo largo de su eje (como en 1, esquema 1) y G, M y P representan el tamaño de los grupos unidos al centro quiral, como grande, mediano y pequeño, (respectivamente); la regla de Cram predice la adición preferente del reactivo Z:Y,

por la dirección (*o cara*) menos impedida estéricamente.



Esquema 1

Se conocen muchas reacciones en las que se produce este tipo de inducción asimétrica; en todas ellas se comprueba que cuanto más alejado está el centro quiral de la posición donde va a tener lugar la reacción, menor es la diastereoselectividad de ésta.



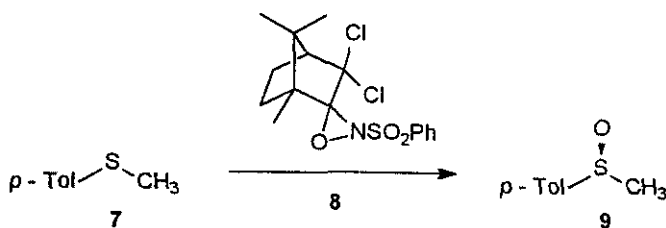
Esquema 2

De esta forma es posible convertir un sustrato aquiral en un compuesto quiral de forma enantioselectiva, mediante la estrategia sintética siguiente: a) anclar un

grupo quiral, ópticamente puro, al sustrato aquiral, b) llevar a cabo el proceso de síntesis asimétrica y, c) desanclar el grupo quiral original. Un ejemplo de esta metodología es la conversión del cloruro de ácido **3** en el compuesto quiral **6**⁷ (esquema 2), proceso que se lleva a cabo con más de un 99 % de exceso enantiomérico.

A los compuestos ópticamente activos como **2**, que sirven para inducir asimetría en una molécula aquiral, se les conoce con el nombre de *auxiliares quirales*.

2. *Reactivo ópticamente activo*. Un sustrato aquiral puede transformarse enantioselectivamente en un compuesto quiral, si se utiliza un reactivo ópticamente activo. Este es el caso de la oxidación asimétrica del sulfuro **7** al sulfóxido **9**, mediante el uso del reactivo **8** (esquema 3)⁸.



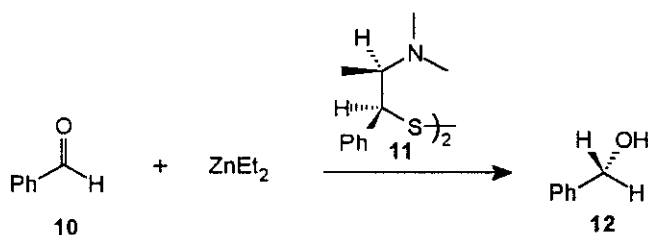
Esquema 3

Un caso particular se produce cuando un sustrato ópticamente activo reacciona, a su vez, con un reactivo ópticamente activo, para crear un nuevo centro quiral de forma estereoselectiva; este proceso recibe el nombre de *doble síntesis asimétrica*⁹.

Después de lo comentado anteriormente es lógico pensar que para las reacciones fotoquímicas, la luz circularmente polarizada podría actuar de *reactivo quiral*, de tal forma que si durante dicha reacción fotoquímica se crease un centro quiral, lo haría de forma estereoselectiva; sin embargo, los experimentos realizados

en este sentido no han sido satisfactorios¹⁰, no superando valores del 1 % los excesos enantioméricos obtenidos.

3. *Catalizadores o disolventes ópticamente activos.* Existen numerosos ejemplos en los que se consiguen reacciones de síntesis asimétrica a partir de sustratos aquirales, utilizando sustancias que sí lo son y que intervienen en alguno de los complejos intermedios de la reacción, como son los catalizadores (o disolventes)¹¹. Un ejemplo lo constituye la transformación de **10** en **12** con la utilización del catalizador homoquiral **11**¹², proceso que se realiza con un 90 % de exceso enantiomérico, (esquema 4).



Esquema 4

Todas estas reacciones que acabamos de comentar, en las que partiendo de un sustrato aquiral se consigue un determinado isómero óptico de forma preferente, se conocen con el nombre de reacciones de *inducción asimétrica*, y al compuesto quiral (reactivo, catalizador o disolvente) utilizado para transferir dicha asimetría con el de *inductor quiral*.

1.1. DERIVADOS DEL NORBORNANO EN SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA.

De entre el gran número de sustancias quirales utilizadas en la síntesis de productos ópticamente puros, merecen destacarse los derivados del norbornano (biciclo[2.2.1]-heptano) y dentro de éstos los del alcanfor (1,7,7-trimetil-2-norbornanona), (figura

2).

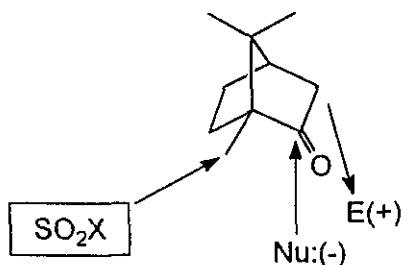


Figura 2

La causa a lo anteriormente expuesto, es la disponibilidad (abundancia y por lo tanto bajo coste) de dicho producto natural y la alta enantioespecificidad a la hora de llevar a cabo síntesis de derivados del norbornano a partir del alcanfor. Esto último es consecuencia de la rigidez estructural del esqueleto bicíclico, que prefija la dirección de ataque del reactivo sobre determinadas posiciones de dicho esqueleto (figura 2).

En efecto, la abundancia, cristalinidad y reactividad del alcanfor, ha atraído el interés de los químicos a lo largo de la historia de la Química Orgánica¹³. Este interés está fuertemente asociado a la facilidad con que el alcanfor experimenta una gran variedad de transformaciones, las cuales suelen ir frecuentemente acompañadas de fascinantes procesos de transposición. Una gran parte de esta química ha tenido un considerable impacto en la Química Orgánica teórica y mecanística; además, muchos compuestos derivados del alcanfor han sido utilizados como *intermedios clave* en síntesis orgánica.

La gran variedad de funcionalizaciones o transposiciones efectuadas en los carbonos C3, C5, C8, C9, y C10, unido a la ruptura de los enlaces C1-C2 y C2-C3, han hecho del alcanfor un material de partida de gran interés y versatilidad para la síntesis de productos naturales.

Así, existen muchos productos naturales (o intermedios para la síntesis de éste tipo de compuestos) que han sido obtenidos a partir del alcanfor o sus derivados. Entre éstos, algunos de ellos presentan en su estructura el esqueleto norbornánico¹⁴ (figura 3), siendo en estos casos fácil comprender que se haya elegido el alcanfor para sus respectivas síntesis.

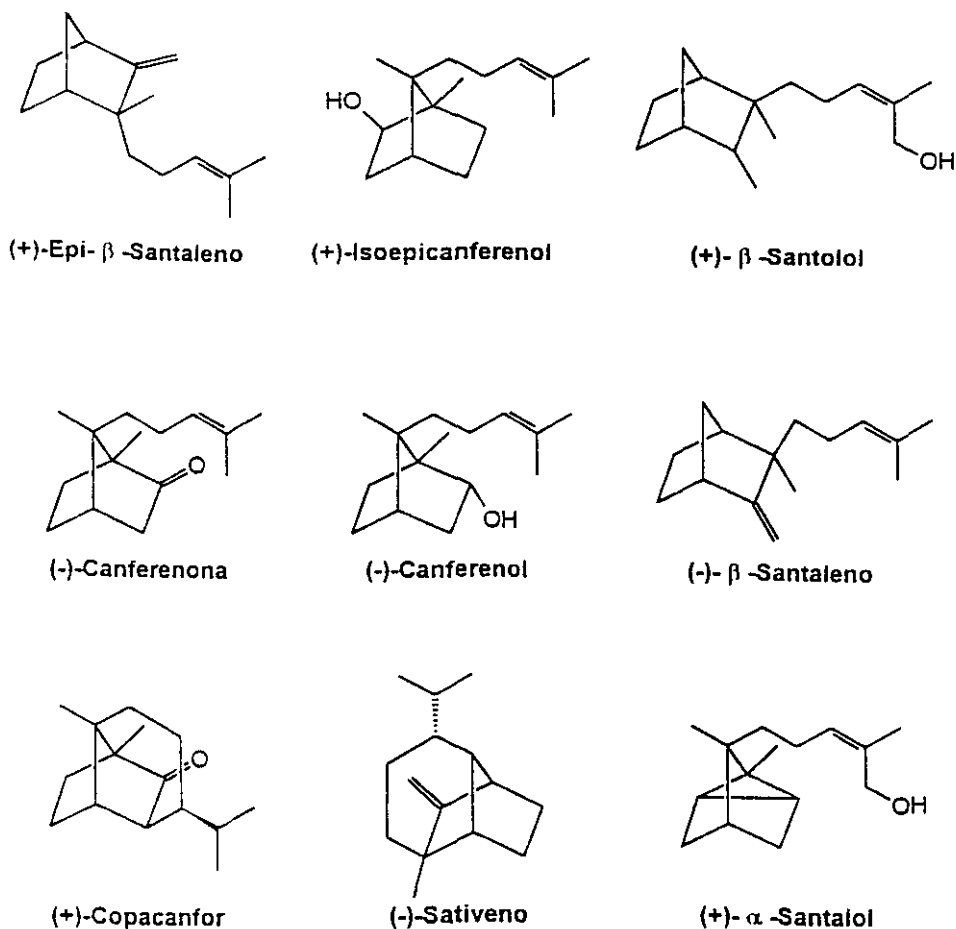
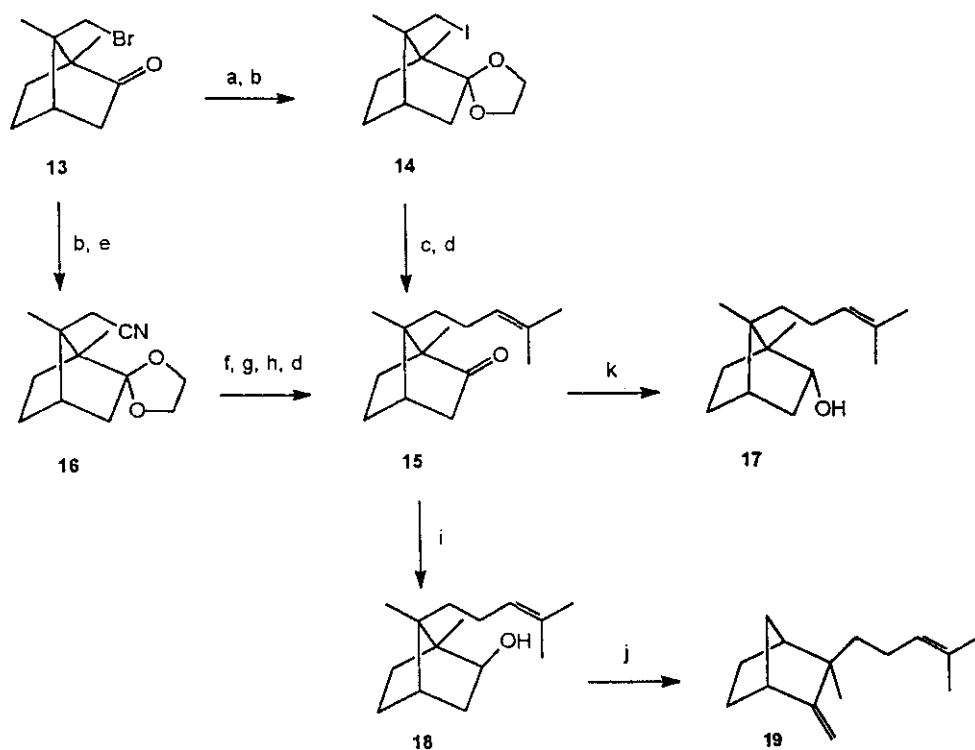


Figura 3

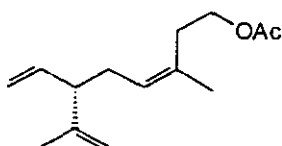
Un ejemplo de esta utilidad sintética la encontramos en la preparación del (-)-canferenol (17), (+)-isocanferenol (18) y (-)-β-santaleno (19) a partir del 9-bromoalcanfor 13^{14b} (esquema 5).



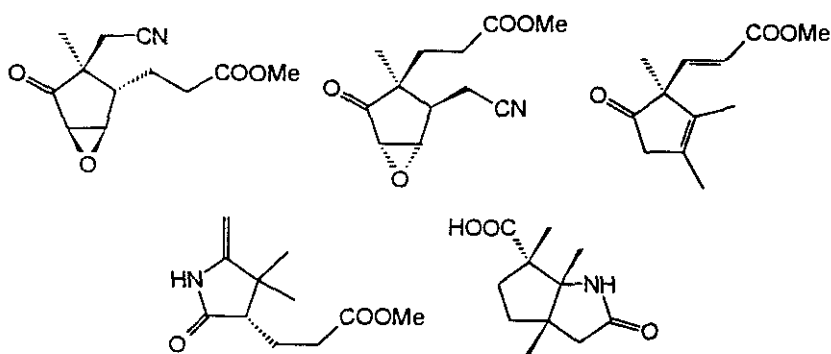
a) NaI, HMPA; b) $(\text{CH}_2\text{OH})_2$, H^+ ; c) $(\text{Me}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{NiBr})_2$, DMF; d) Me_2CO , HCl;
 e) NaCN, HMPA; f) LiNPr_2 , THF; g) $\text{Me}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{Br}$, THF; h) K, HMPA, Bu^tOH ;
 i) $\text{LiAlH}(\text{OMe})_3$, THF; j) TsCl, Piridina.; k) Na, Propanol.

Esquema 5

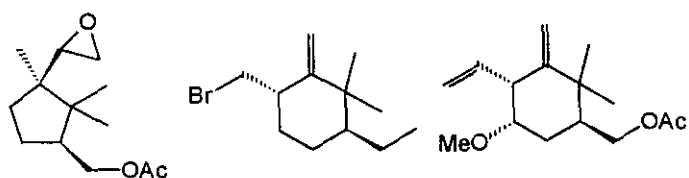
En otros casos, los productos naturales sintetizados no tienen relación estructural alguna con el esqueleto del alcanfor¹⁵ (figura 4). En estas ocasiones, durante el proceso sintético llevado a cabo, se ha debido producir alguna ruptura de enlace carbono-carbono en la estructura norbornánica.



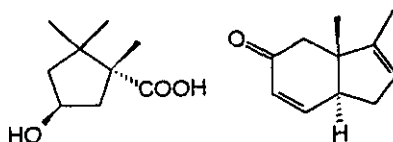
Feromona del escarabajo "Rojo Californiano"



Intermedios de la vitamina B₁₂



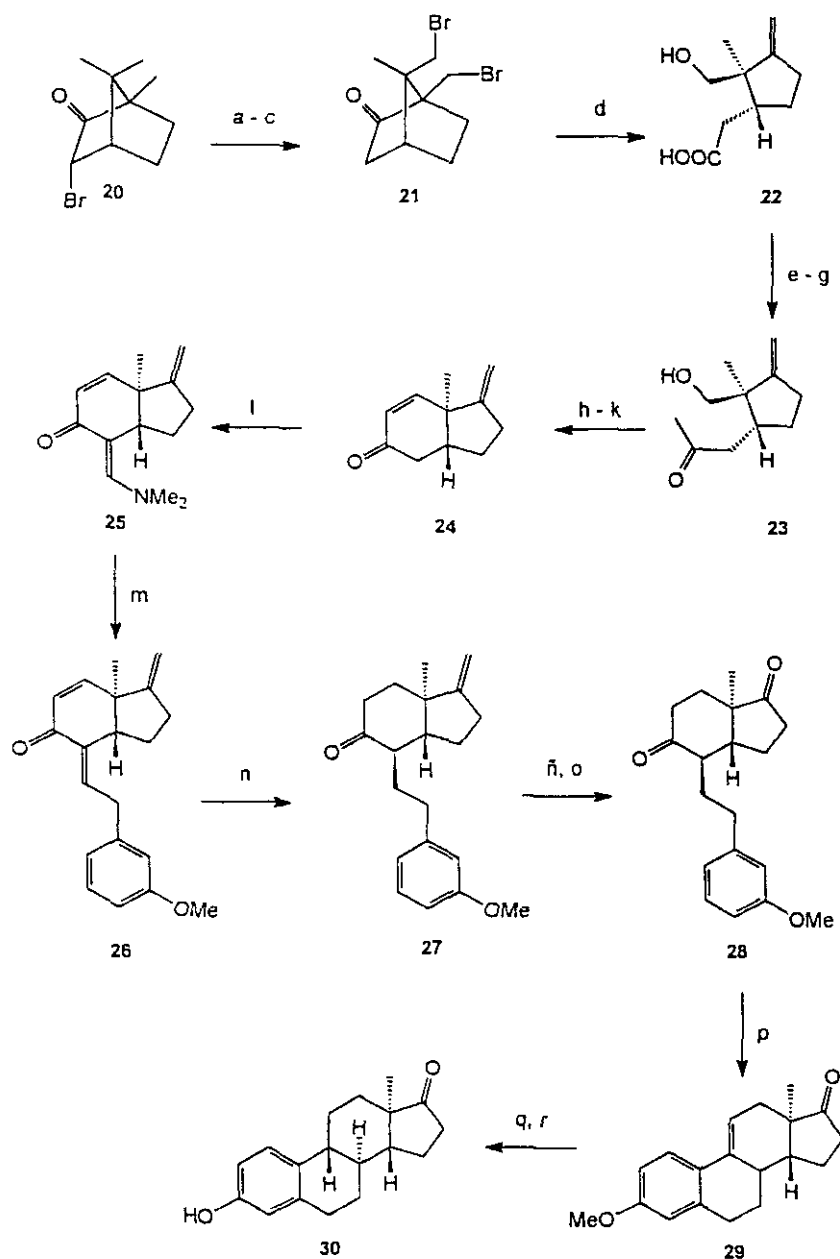
Intermedios de terpenoides



Intermedios de esteroides

Figura 4

Un ejemplo de la utilización de derivados del alcanfor para la obtención de este tipo de compuestos, lo constituye la síntesis total de (-)-oestrone (30) a partir del 3-*endo*-bromoalcanfor 20¹⁶ (esquema 6).

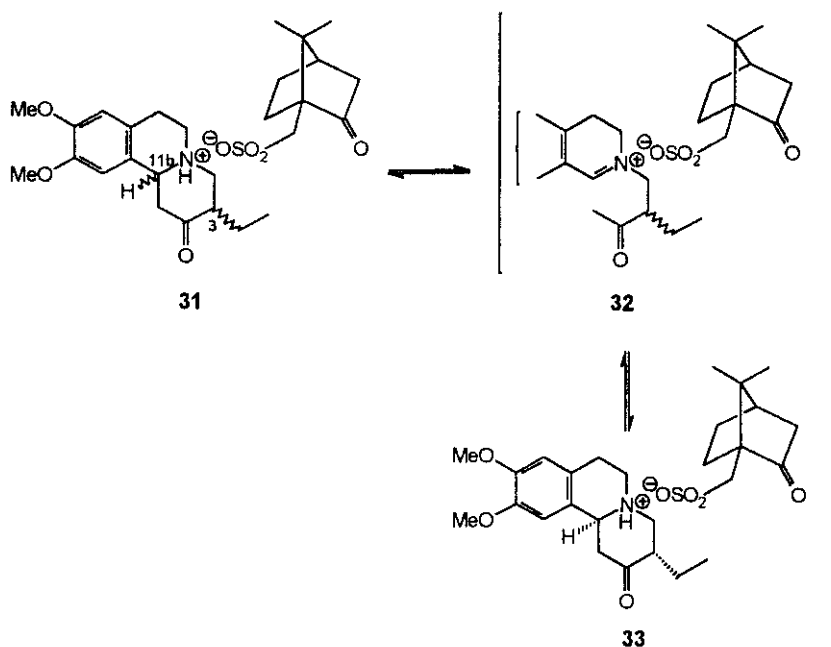


a) Br_2 , ClSO_3H , 1 h.; b) Br_2 , ClSO_3H , 5 días; c) Zn , HOAc , Et_2O a 0°C ; d) KOH , DMSO , H_2O , 24 h.; e) MeLi , THF ; f) Me_3SiCl ; g) HCl 1M; h) Dicromato de piridinio, CH_2Cl_2 , a 20°C , 42 h.; i) NaOH 2M, MeOH , a 0°C , 5 min.; j) MsCl , Et_3N , DMAP ; k) DBU ; l) $(\text{Me}_2\text{N})_2\text{CHOBu}^t$; m) $m\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{MgCl}$, Et_2O ; n) Li , NH_3 , Et_2O ; ñ) O_3 , CH_2Cl_2 ; o) Me_2S ; p) HCl , HOAc ; q) H_2 , Pd ; r) BBr_3 , CH_2Cl_2 .

Esquema 6

Pero los derivados del alcanfor no sólo tienen interés como sustratos quirales de partida para la síntesis de productos homoquirales (como pueden ser ciertos productos naturales), sino que además han sido ampliamente utilizados en reacciones de síntesis asimétrica, bien como auxiliares quirales, bien como inductores quirales (reactivos o catalizadores).

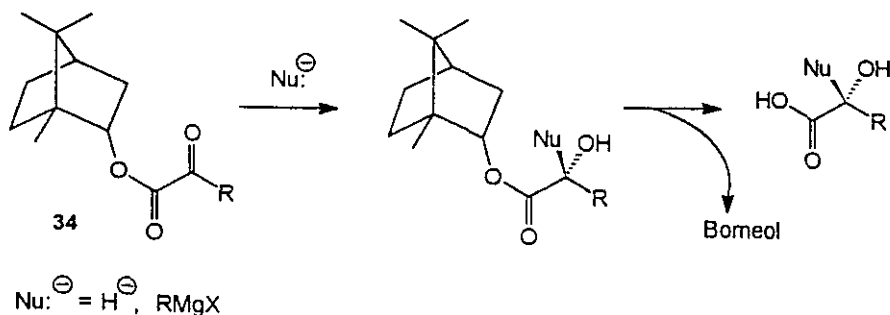
La primera vez que se utilizó un derivado norbornánico como reactivo de inducción asimétrica fue en el año 1898¹⁷, cuando se comprobó que la sulfonación del alcanfor se producía, selectivamente, en el carbono C10; ello dió lugar a la utilización del ácido 10-canforsulfónico (ácido 7,7-dimetil-2-oxo-1-norbornanometanosulfónico) como agente de resolución de bases racémicas, mediante la formación de las correspondientes sales diastereoméricas¹⁸. El ejemplo más espectacular, encontrado en la resolución de una mezcla racémica de bases, es el de la separación del racemato **31** en el isómero (-)-**33** (85 % de rendimiento) mediante calentamiento con ácido (-)-10-canforsulfónico, (esquema 7)¹⁸.



Esquema 7

En este caso el ácido quiral actúa simultáneamente a tres niveles: equilibra-
ciones en el carbono C11 (*reacción de Mannich* reversible $31 \rightleftharpoons 32 \rightleftharpoons 33$) y en el
carbono C3 (vía tautomería cetoenólica), y por último la precipitación de forma
selectiva de la sal de (-)-**33**, más insoluble que su compañera diastereomérica.

Los primeros intentos de síntesis asimétrica utilizando auxiliares quirales
fueron realizados también con derivados del norbornano. En efecto, en el año 1906
McKenzie¹⁹ encontró una pequeña diferenciación estereofacial en ciertas reacciones
de adición al enlace doble carbono-oxígeno de α -cetoésteres derivados del borneol
(1,7,7-trimetil-2-*endo*-norbornanol), como **34** (esquema 8).



Esquema 8

Sin embargo, el verdadero comienzo de la utilización de auxiliares quirales en
síntesis asimétrica debe fecharse en el año 1955, en el que Prelog²⁰ explica el papel
de dichos auxiliares en función de una diferenciación estereoselectiva de la estabilidad
de los posibles complejos del estado de transición. Tomando esta base, se efectuaron
una serie de ensayos para llevar a cabo reacciones de síntesis asimétrica, que fueron
realizados fundamentalmente sobre ésteres de ciertos alcoholes quirales, siendo el
borneol el alcohol quiral más utilizado. Así, se estudiaron las reacciones de adición²⁰
y aldolización²¹ en diferentes ésteres de bornilo, y la *reacción de Reformatsky* de
bromoacetatos bornílicos²². Sin embargo, los resultados de estos primeros intentos
fueron bastante modestos y salvo raras excepciones los excesos enantioméricos no
alcanzaron valores mayores del 50 %.

Los pobres resultados obtenidos durante el periodo 1955-1965, basados fundamentalmente en la utilización del borneol como auxiliar quiral, son la causa de que durante los siguientes quince años empiecen a ensayarse nuevas estructuras como auxiliares quirales, quedando el esqueleto norbornánico parcialmente relevado. Los mayores éxitos conseguidos durante estos años se deben al uso de derivados del mentol (35) y de ciertas oxazolininas como 36²³, (figura 5).

Sin embargo, los avances más espectaculares en el desarrollo de los auxiliares quirales se efectúan a partir de la década de los ochenta gracias a la utilización de esqueletos como 37 y 38 (figura 5), pero sobre todo, por el uso de nuevos derivados quirales del norbornano^{24,5f}, como el DAIB (39, ver apartado 2.7.1.b.), el ácido cetopínico (40, ver apartado 2.6.), o la famosa *sultama de Oppolzer* (41) (figura 5).

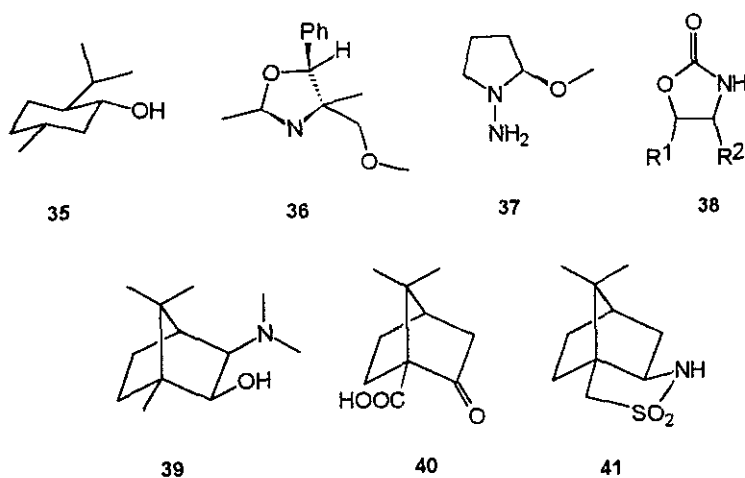


Figura 5

De todo lo expuesto anteriormente, puede deducirse fácilmente que la síntesis de nuevos esqueletos quirales derivados del norbornano presente un considerable interés, al poder ser utilizados dichos esqueletos en síntesis enantioespecífica, bien como intermediarios sintéticos, bien como inductores o auxiliares quirales. De entre éstos, los derivados cabeza de puente presentan un interés adicional, basado en sus peculiares características estructurales; además, ciertos derivados cabeza de puente, como las 1-norbornilaminas, presentan una importante actividad biológica²⁵ (ver apar-

tado 2.9.). No obstante, la síntesis enantioespecífica de dichos derivados no es sencilla en la mayoría de los casos, (ver apartados 2.1., 2.5., 2.6. y 2.9.); por todo ello, nos hemos propuesto llevar a cabo el diseño de nuevas rutas para la obtención de derivados 1-norbornánicos de interés biológico y sintético.

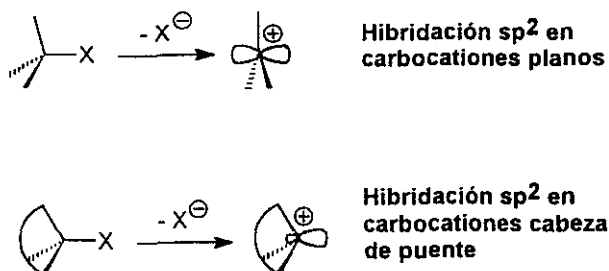
2. Antecedentes

2.1. REACTIVIDAD DE DERIVADOS CABEZA DE PUENTE EN SISTEMAS BICÍCLICOS TENSOS.

Uno de los aspectos más característicos de la química de los derivados cabeza de puente de sistemas policíclicos tensos es su baja reactividad en procesos de sustitución nucleófila, este hecho está sobradamente recogido en la bibliografía^{26,27a,27b,27d,27f}.

La gran inercia reactiva que presenta, en la mayoría de los casos, este tipo de compuestos deriva de dos importantes factores:

- La imposibilidad de estos sustratos para experimentar reacciones de sustitución nucleófila bimolecular (S_N2), como consecuencia de la rigidez de la estructura bicíclica, que impide la denominada *inversión de Walden*.
- La inestabilidad que presentan los carbocationes generados en procesos de sustitución nucleófila unimolecular (S_N1), derivada de su estructura no plana. Esto es debido a que la rigidez del ciclo obliga al carbocatión a adquirir una geometría piramidal, en contra de la configuración trigonal requerida por la hibridación sp^2 (esquema 9).



Esquema 9


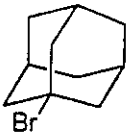

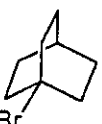
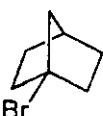
Por consiguiente, los carbocationes cabeza de puente presentan una gran inestabilidad que aumenta a medida que lo hace la tensión angular del esqueleto

bicíclico, con la consecuente disminución de la reactividad, en medios solvolíticos, de los sustratos precursores.

Uno de los esqueletos bicíclicos más estudiados ha sido el del norbornano, presentando unas características especialmente interesantes. La conocida falta de reactividad que exhiben los derivados 1-norbornánicos en procesos solvolíticos, corresponde a una situación límite dentro de la reactividad habitual de los derivados cabeza de puente de sistemas bicíclicos; no obstante, se han publicado datos cinéticos de la solvolisis de bromuro y tosilato de 1-norbornilo, así como de la solvolisis en condiciones extremas de cloruro de 1-norbornilo (*m*-cresol, 322°C)^{27c}.

La comparación de las velocidades de solvolisis, a 25°C en etanol acuoso del 80 %, de los bromuros cabeza de puente de diferentes sistemas policíclicos, respecto de bromuro del *terc*-butilo^{27b} (tabla 1), da una idea de la escasa reactividad de este tipo de derivados.

Tabla 1: *Velocidades de solvolisis de bromuros cabeza de puente respecto de la del bromuro de *tert*-butilo.*

					
<i>K</i>_{rel.}	1	10 ⁻³	10 ⁻²	10 ⁻⁶	10 ⁻¹³

Sin embargo y a pesar de su baja reactividad, los derivados cabeza de puente han desempeñado un importantísimo papel en el desarrollo de la *Química-Orgánica-Física*. De esta forma, dichos derivados son especialmente adecuados para la investigación mecanística de los procesos solvolíticos, dado que su rigidez estructural impide procesos bimoleculares, como ya hemos comentado, así como la participación

del disolvente (*procesos k_s*), los cuales suelen existir, en mayor o menor grado, en la solvolisis de derivados secundarios o terciarios.

Además, la elevada deformación de enlaces que poseen los compuestos bicíclicos tensos, unida a la congestión estérica producida por la introducción de determinados sustituyentes en ciertas posiciones, hace que estos derivados experimenten con relativa facilidad numerosas reacciones de transposición y fragmentación, lo que hace de los mismos, sustratos idóneos para el estudio de relaciones estructura-reactividad.

2.2. REACTIVIDAD DE TRIFLATOS CABEZA DE PUENTE.

Los grupos triflato (trifluorometanosulfonato) y nonaflato (nonafluorobutanossulfonato) son los mejores nucleófilos, en medios solvolíticos, que se conocen en la actualidad²⁸. Según Schleyer²⁹, los triflatos solvolizan entre $10^{4,3}$ y $10^{5,3}$ veces más rápidamente que los correspondientes tosيلات. Por ello, es fácil comprender que la introducción de un grupo triflato en la posición cabeza de puente de esqueletos bicíclicos tensos, presente elevado interés sintético a la hora de obtener otros derivados cabeza de puente, gracias a la relativa facilidad con la que pueden generarse carbocationes cabeza de puente a partir de dichos triflatos. Evidentemente, el empleo del triflato como grupo saliente en reacciones de sustitución nucleófila, ha facilitado enormemente el estudio de las relaciones estructura-reactividad en los derivados cabeza de puente de biciclos tensos^{27a,30,33a,33b}.

En la tabla 2 pueden observarse algunos datos cinéticos acerca de la solvolisis de diferentes triflatos cabeza de puente; estos resultados dan una idea sobre la influencia que la tensión de anillo ejerce en la solvolisis de dichos sustratos, observándose la ya comentada progresiva disminución de la constante de velocidad a medida que aumenta la tensión angular del ciclo.

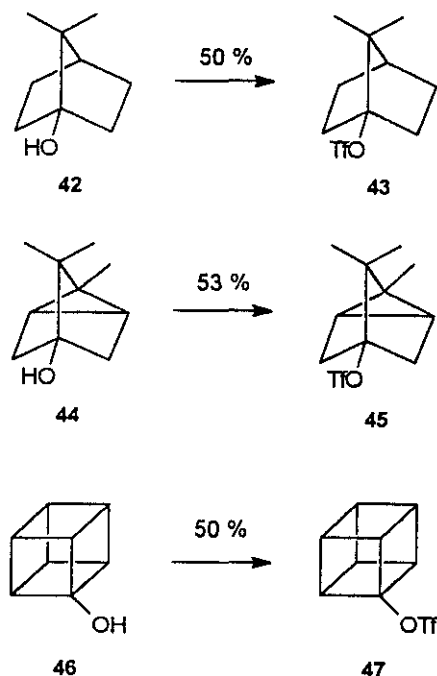
Tabla 2: *Velocidades de solvolisis de algunos triflatos cabeza de puente de sistemas policíclicos tensos.*

Sustrato	Disolvente	T (°C)	k (s ⁻¹)	Lit.
 TfO	EtOH (60 %)	80,3	2,4 . 10 ⁻⁵	29a
 TfO	EtOH (60 %)	80,3	2,4 . 10 ⁻⁵	30c
 TfO	EtOH (60 %)	221,0	3,7 . 10 ⁻⁵	30c
 TfO	EtOH (60 %)	125,0	1,6 . 10 ⁻⁵	30c
 TfO	AcOH / NaOAc	25,0	11,0 . 10 ⁻⁵	27a
 TfO	AcOH	186,1	6,0 . 10 ⁻⁶	30c
 TfO	MeOH (80 %)	220,0	no solvoliza (15 días)	31

2.3. SÍNTESIS DE TRIFLATOS CABEZA DE PUENTE.

Según lo expuesto anteriormente (apartado 2.2.), es fácil comprender que exista un elevado interés en la obtención de derivados cabeza de puente de sistemas bicíclicos tensos; sin embargo, la síntesis de dichos compuestos no es sencilla, (algunos ejemplos de preparación de este tipo de derivados pueden encontrarse en los apartados 2.5., 2.6. y 2.9.).

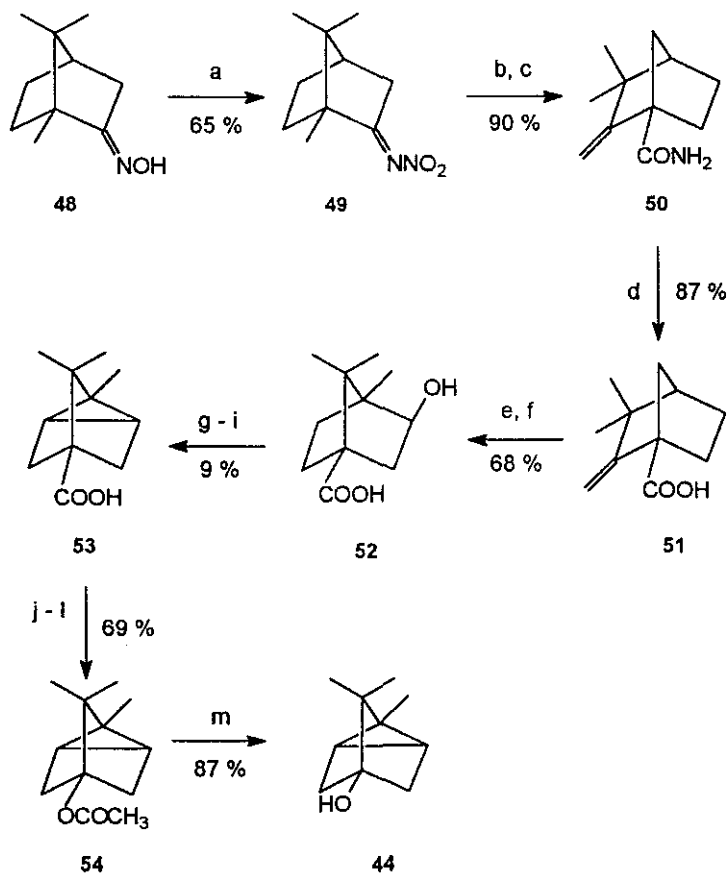
La forma más común de obtener triflatos cabeza de puente hasta fechas recientes ha consistido en efectuar la reacción de los correspondientes alcoholes con anhídrido triflico (anhídrido trifluorometanosulfónico) en presencia de piridina como base^{30c,32}. De esta forma se han llevado a cabo la síntesis de los triflatos de 7,7-dimetil-1-norbornilo^{30c} (**43**, triflato de 1-apocanfilo), de 1,7,7-trimetil-4-triciclo-[2.2.1.0^{2,6}]heptanilo^{30c} (**45**), o de 1-cubilo (**47**)³³ (esquema 10).



Esquema 10

El problema de este procedimiento sintético radica en el gran número de pasos

que, por lo general, son necesarios para la obtención del alcohol cabeza de puente precursor. Así, la síntesis del alcohol 44 se realiza a partir de la oxima del alcanfor (1,7,7-trimetil-2-norbornanoxima) (48)^{30c}, siendo necesarios trece pasos intermedios (esquema 11).

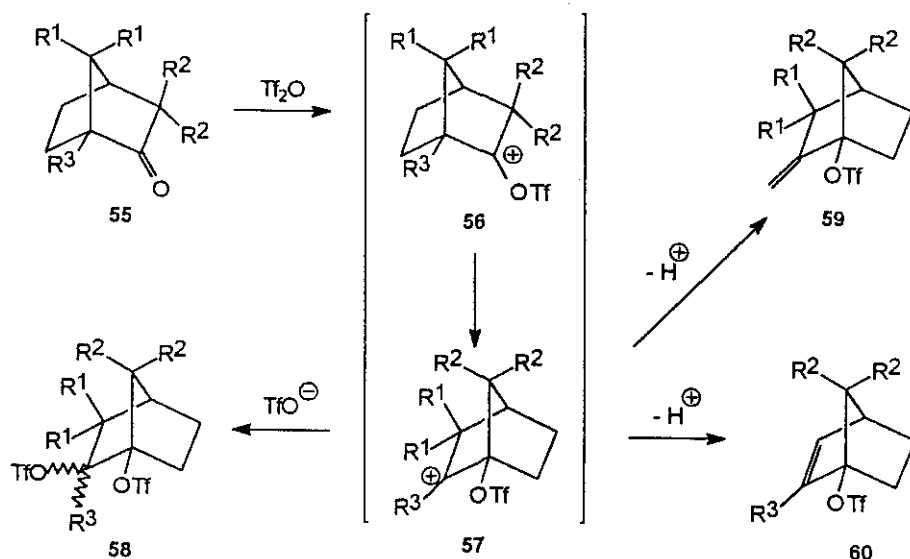


a) NaNO_2 , H_2SO_4 , $\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_2\text{O}$, 10 min.; b) KCN , $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$, 20 min a reflujo; c) HCl 3N, 5 min.; d) KOH , MeOH , 20 h. a reflujo; e) $\text{CCl}_3\text{CO}_2\text{H}$, 60-70°C, 4 h.; f) KOH , H_2O , 1 h. a reflujo; g) CrO_3 , H_2SO_4 , $\text{H}_2\text{O}/\text{acetona}$, 15 min.; h) N_2H_4 , 100°C, 12 h.; i) HgO , MeOH , 8 h. a reflujo; j) Cloruro de oxalilo, benceno, 4 h.; k) $(\text{CH}_3)_2\text{Cd}$, benceno, 2 h.; l) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, Na_2HPO_4 , MeOH ; m) LAH , Et_2O .

Esquema 11

En los últimos años, en nuestro grupo de investigación, se ha desarrollado una secuencia sintética que permite la obtención de triflatos cabeza de puente derivados

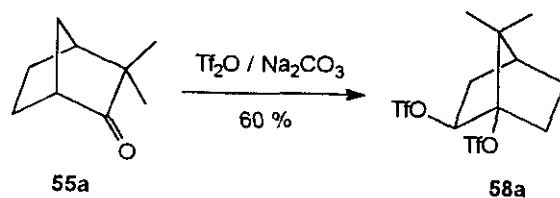
del norbornano con buenos rendimientos. Efectivamente hemos comprobado que la reacción de 2-norbornanonas (diferentemente sustituidas) (**55**) con anhídrido triflico, en presencia de una base no nucleófila, conduce con buenos rendimientos a triflatos cabeza de puente³⁴, (esquema 12).



- a: $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{H}$
 b: $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$
 c: $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$
 d: $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$

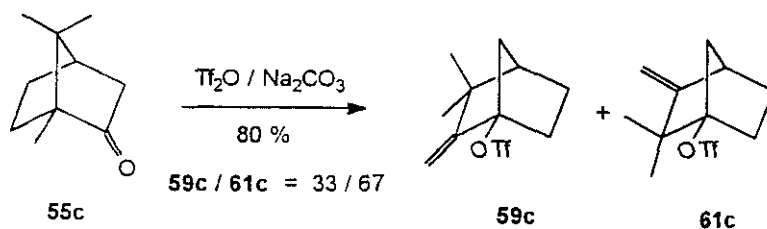
Esquema 12

La reacción transcurre mediante *transposición de Wagner-Meerwein* del cation trifiloxicarbenio inicialmente formado **56**, para generar el cation más estable **57**, en el que el grupo trifiloxilo (trifluorometanosulfoniloxilo) se encuentra situado en una posición cabeza de puente; este carbocation **57** puede evolucionar de diferentes formas dependiendo de su estructura; así, puede ser atacado por el contraión triflato para formar 1,2-bistriflatos (**58**); este es el caso de la reacción de 3,3-dimetil-2-norbornanona (**55a**) con anhídrido triflico^{34h,34i}, que conduce con buen rendimiento a triflato de 7,7-dimetil-2-*exo*-trifiloxi-1-norbornilo (**58a**), (esquema 13).



Esquema 13

En otros casos el catión **57** puede experimentar α -desprotonación, originando un doble enlace carbono-carbono; este es el caso de la reacción del alcanfor (**55c**), que conduce a los triflatos cabeza de puente olefínicos **59c** y **61c**^{34b,34i}, (esquema 14).



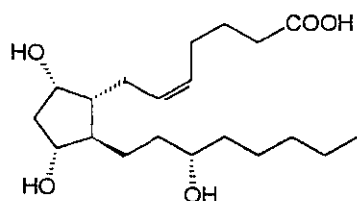
Esquema 14

El producto **61c** se origina como consecuencia de una transposición del metilo *exo* de la posición C3 a la posición C2 (*transposición de Nametkin*) en el catión **57c**, (ver esquema 12).

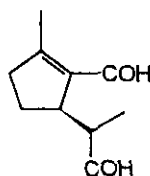
Esta ruta sintética, en la que en un solo paso se obtienen triflatos cabeza de puente derivados del norbornano, a partir de 2-norbornanonas fácilmente accesibles (algunas de ellas comerciales), mejorada con la utilización de bases no-nucleófilas solubles en medios orgánicos (ver apartado 4.1.), nos ha permitido soslayar el principal impedimento que existía para la obtención y posterior estudio de derivados cabeza de puente de dicho sistema bicíclico tenso, (ver apartados 4.1., 4.2., 4.3. y 4.4.).

2.4. SÍNTESIS ENANTIOESPECÍFICA DE DERIVADOS CICLOPENTÁNICOS.

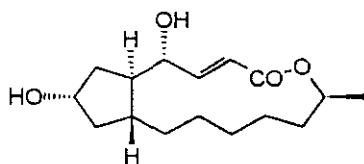
Los derivados ciclopentánicos constituyen un importante grupo de compuestos orgánicos al estar ampliamente distribuidos en la naturaleza^{35,36,37}. Así, un gran número de productos naturales, con importantes actividades biológicas aprovechables desde el punto de vista farmacológico, exhiben el anillo de ciclopentano en su esqueleto hidrocarbonado; entre éstos, y como ejemplos relevantes, pueden citarse las prostaglandinas, ciertos antibióticos, terpenos, etc (figura 6).



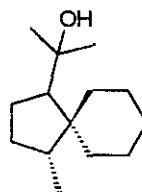
Prostaglandina $F_2\alpha$



Feromona de defensa
de "Chrysomelid Larvae"



Brefeldina A



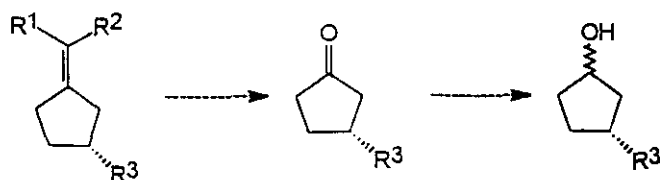
Cadaleno

Figura 6

Esto ha dado lugar a que durante los últimos años se hayan desarrollado numerosos procedimientos para la síntesis de dichos compuestos^{36,40}, siendo especialmente interesantes aquellos procesos que permiten la síntesis enantioespecífica de ciertos derivados ciclopentánicos debidamente funcionalizados, que puedan servir a su vez como precursores en la síntesis total de productos naturales; no obstante, la síntesis asimétrica de estos derivados no suele ser sencilla.

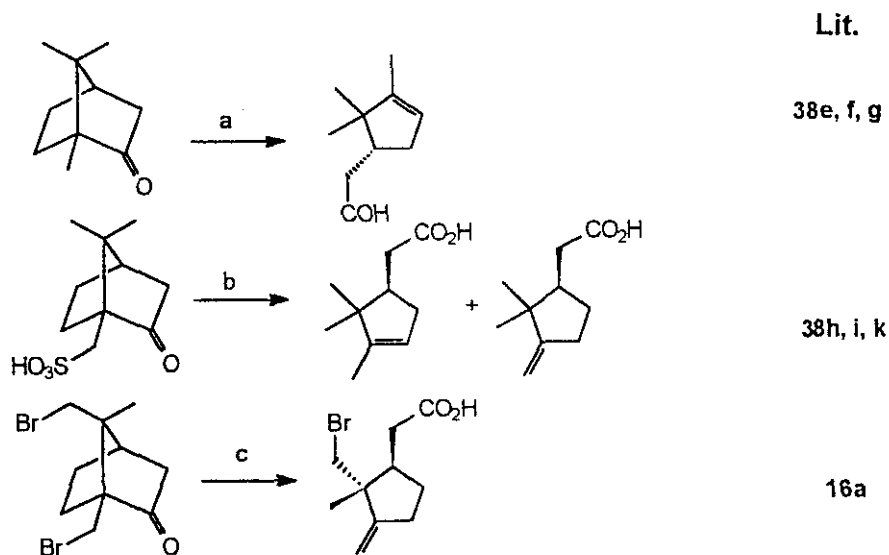
De entre los precursores ciclopentánicos de interés sintético, merecen destacarse los alquilidenciclopentanos 3-sustituídos ópticamente activos (esquema 15),

ya que éstos pueden transformarse con facilidad en ciclopentanonas y ciclopentanoles 3-sustituídos^{36b,37}. Sin embargo, el mejor resultado conseguido en un proceso de este tipo, ha sido en la preparación de (3*R*)-3-metilciclopentanona, proceso llevado a cabo con sólo un 50 % de exceso enantiomérico^{40c}.



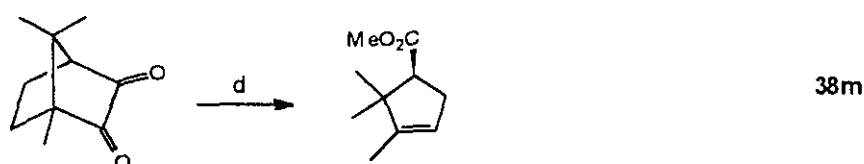
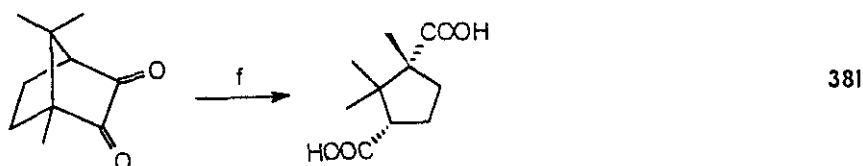
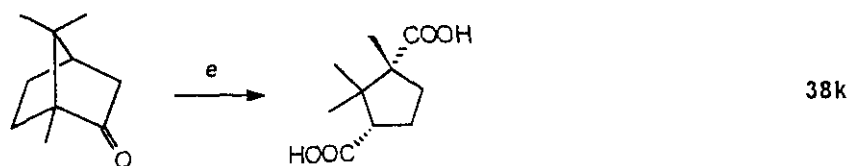
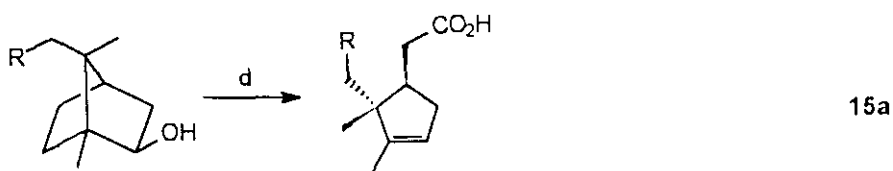
Esquema 15

La ya comentada facilidad con que el anillo norbornánico experimenta fragmentaciones de los enlaces carbono-carbono C1-C2 y C2-C3, ha sido utilizada para la preparación de determinados derivados ciclopentánicos de forma enantioespecífica³⁸ (ver apartado 1.1.). Estas fragmentaciones pueden efectuarse de múltiples formas^{15,16,38}; en el esquema 16 se encuentran descritos algunos ejemplos de dichas reacciones.



Esquema 16 (continúa)

Continuación del esquema 16.

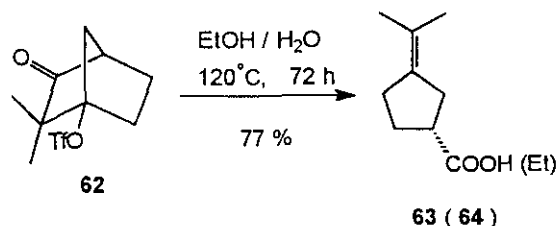


a) $h\nu$; b) KOH, calefacción; c) NaOMe, MeOH; d) $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$; e) HNO_3 ó $\text{HNO}_3/\text{HgSO}_4$; f) H_2O_2 , HO^- .

Esquema 16

La relativa facilidad con que solvolizan los triflatos cabeza de puente ha sido también utilizada para la obtención de este tipo de derivados ciclopentánicos. Así, la solvolisis en etanol acuoso de derivados de triflato de 3-oxo-1-norbornilo ópticamente activos, como triflato de (-)-(1*R*)-2,2-dimetil-3-oxo-1-norbornilo (62), transcurre con fragmentación del enlace C2-C3, conduciendo con buenos rendimientos y elevado exceso enantiomérico a una mezcla del ácido (-)-(1*R*)-3-isopropilidenciclopentanocar-

boxílico (**63**) y su correspondiente ester etílico (**64**)³⁹ (esquema 17), ambos de gran importancia como precursores quirales para la preparación de productos naturales con anillo ciclopentánico⁴⁰.



Esquema 17

Pero quizá una de las reacciones con más posibilidades para conseguir la fragmentación del anillo norbornánico, con vistas a la obtención enantioespecífica de derivados ciclopentánicos, sea la denominada *fragmentación de Beckmann* de 2-norbornanoximas.

2.4.1. Transposición de Beckmann de 2-norbornanoximas.

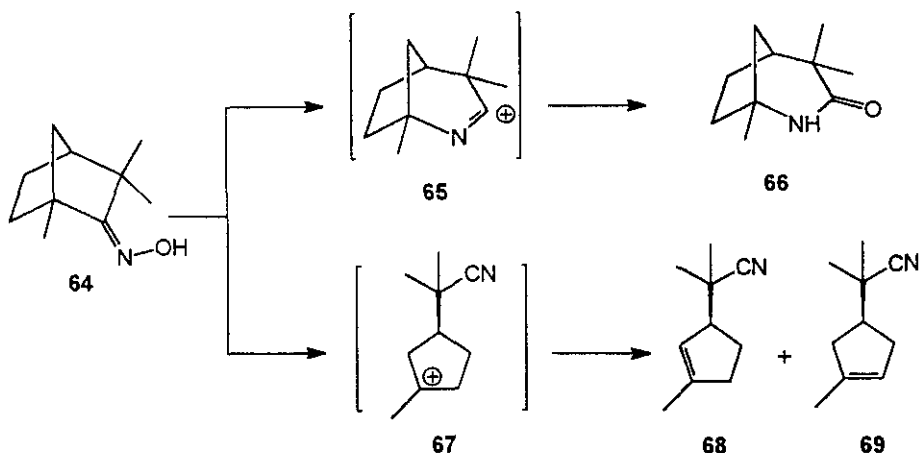
La conocida *transposición de Beckmann*, descubierta hace unos cien años, ha venido utilizándose ampliamente en Química Orgánica⁴¹. Esto es debido a que dicha reacción proporciona una sencilla vía de inserción de un átomo de nitrógeno en un esqueleto hidrocarbonado (esquema 18), pudiendo aplicarse a una gran variedad de oximas mediante el empleo de diferentes agentes electrófilos (tales como el pentacloruro de fósforo⁴², cloruro de bencenosulfonilo⁴³, cloruro de fosforilo⁴⁴, cloruro de tionilo⁴⁵, ácido polifosfórico⁴⁶, etc).

La reacción es estereoespecífica, siendo el grupo que se transpone aquel que se encuentra en posición *anti* respecto del grupo hidroxilo. Existen casos en los que aparentemente migra el grupo que se encuentra en posición *sin*; sin embargo, en estos casos, lo que sucede es una isomerización de la oxima antes de producirse la transposición^{41b,47,50}.



Esquema 18

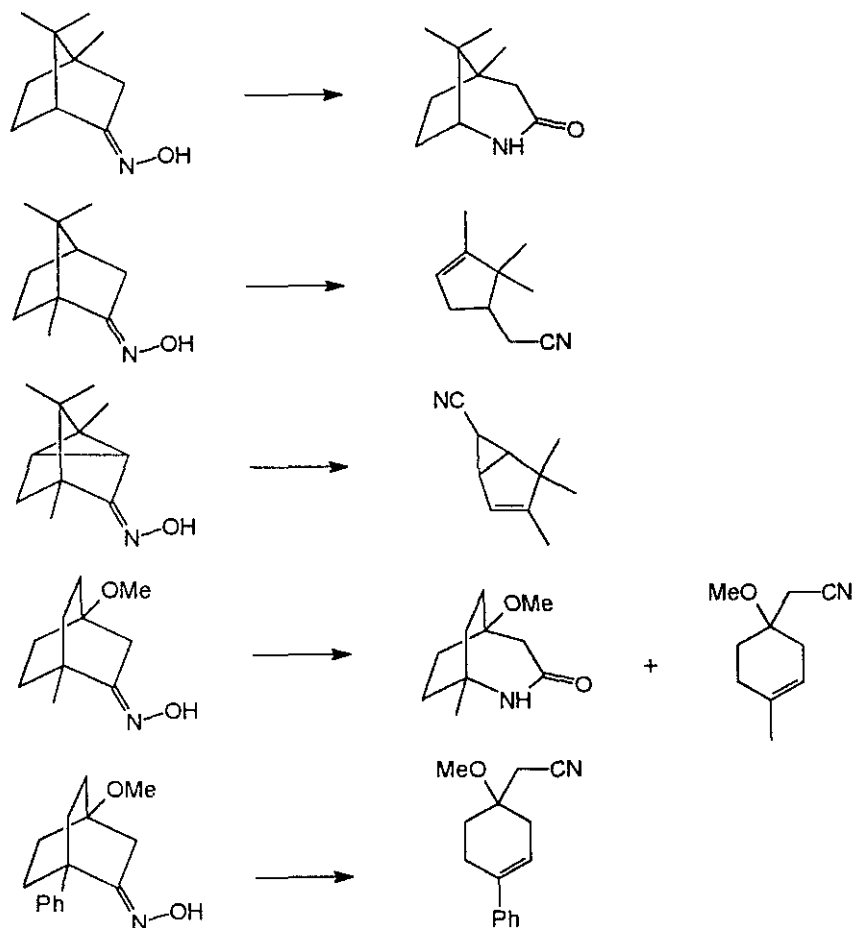
En ciertas ocasiones, acompañando a las amidas resultantes de la reacción de transposición, aparecen en mayor o menor extensión⁴⁸ (e incluso a veces de forma exclusiva⁴⁹) productos de fragmentación, como resultado de la denominada *transposición de Beckmann de 2° orden* o *fragmentación de Beckmann*. Este es el caso de 1,3,3-trimetil-2-norbornanoxima (**64**), que al ser tratada con pentacloruro de fósforo⁵⁰, proporciona una mezcla de la amida **66** (resultado de la transposición de Beckmann "normal"), y de los productos de fragmentación **68** y **69** (esquema 19).



Esquema 19

En base a estos resultados, Krow⁵⁰ llegó a la conclusión de que tanto el producto de transposición normal como los de fragmentación, se originan como consecuencia de una ruptura concertada del enlace nitrógeno-oxígeno de la oxima, con transposición o fragmentación del enlace C1-C2, generando los carbocationes **65** y **67**, precursores a su vez de los productos de reacción (esquema 19); también llegó el mismo autor a la conclusión de que el carbocatión intermedio inicialmente formado

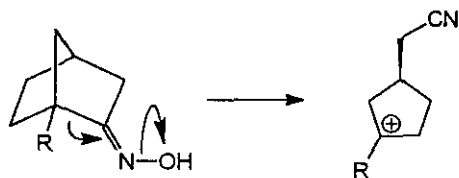
era 65, basándose en el hecho de que en la reacción de los ciclopentenos, 68 y 69, con ácido sulfúrico (que conduce al carbocatión 67), se obtiene mucha menos lactama que a partir de la oxima en las mismas condiciones.



Esquema 20

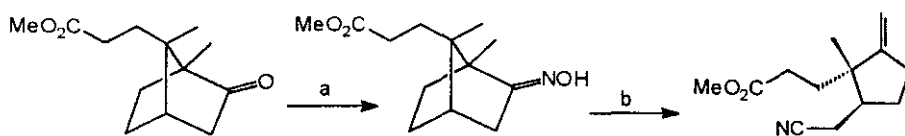
Se conocen muchos ejemplos de oximas en los que la reacción de transposición de Beckmann está acompañada de productos de fragmentación, siendo este hecho especialmente frecuente en oxima tensas, como las bicíclicas, habiéndose observado que cuando el grupo hidroxiiimino se encuentra en posición α respecto a la cabeza de puente, y en dicha posición cabeza de puente se encuentra un grupo metilo o fenilo, la reacción de Bekmann predominante es la de fragmentación

(esquema 20)^{49,51}. Estos resultados parecen indicar que la fragmentación del enlace C1-C2 se produce preferentemente en presencia de sustituyentes que estabilicen el carbocatión formado en dicha ruptura, (esquema 21).



Esquema 21

Aunque la fragmentación de Beckmann de 2-norbornanoximas convenientemente funcionalizadas ha sido utilizada con fines sintéticos, como en la preparación de intermedios quirales para la síntesis total de esteroides⁵² (esquema 22), en la mayoría de los casos, junto a los productos de fragmentación buscados se obtienen ciertas cantidades de productos de transposición normal^{41b,50,53} (correspondientes amidas). Esta disminución del rendimiento en el producto ciclopentánico representa un problema importante, sobre todo si se piensa en la utilización de dicho compuesto como intermedio en una síntesis que requiera un gran número de pasos posteriores.



a) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$; b) TsCl , piridina.

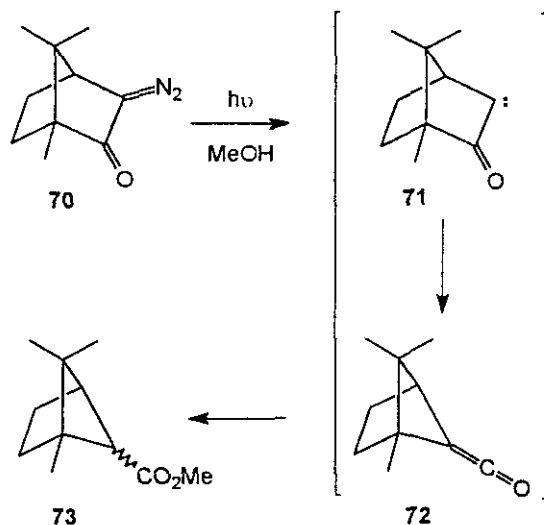
Esquema 22

2.5. DERIVADOS DEL BICICLO[2.1.1]HEXANO.

Los derivados de sistemas policíclicos tensos, y en especial aquellos en los que el sustituyente se encuentra ocupando una posición cabeza de puente, presentan un

considerable interés debido a sus propiedades físicas, químicas y biológicas⁵⁴. Dentro de este tipo de compuestos destacan los derivados del biciclo[2.1.1]hexano; esto es consecuencia de las peculiares características reactivas que exhiben dichos derivados, las cuales vienen determinadas por la elevada tensión de enlace que estos compuestos poseen⁵⁴; de esta forma, ya los primeros estudios realizados sobre la deformación angular y de enlace, en derivados cabeza de puente del biciclo[2.1.1]hexano, demostraron la existencia de un elevado carácter s en el orbital cabeza de puente externo^{55d,55e,55f}. También se ha observado que en los derivados del biciclo[2.1.1]hexano existe un acoplamiento spin-spin a lo largo de cuatro enlaces inusualmente intenso^{55g,55h}. Además, la química de los derivados del biciclo[2.1.1]hexano es sorprendente y significativa, debido a la tendencia de este sistema policíclico para dar reacciones de fragmentación y de expansión de anillo^{55d,56}.

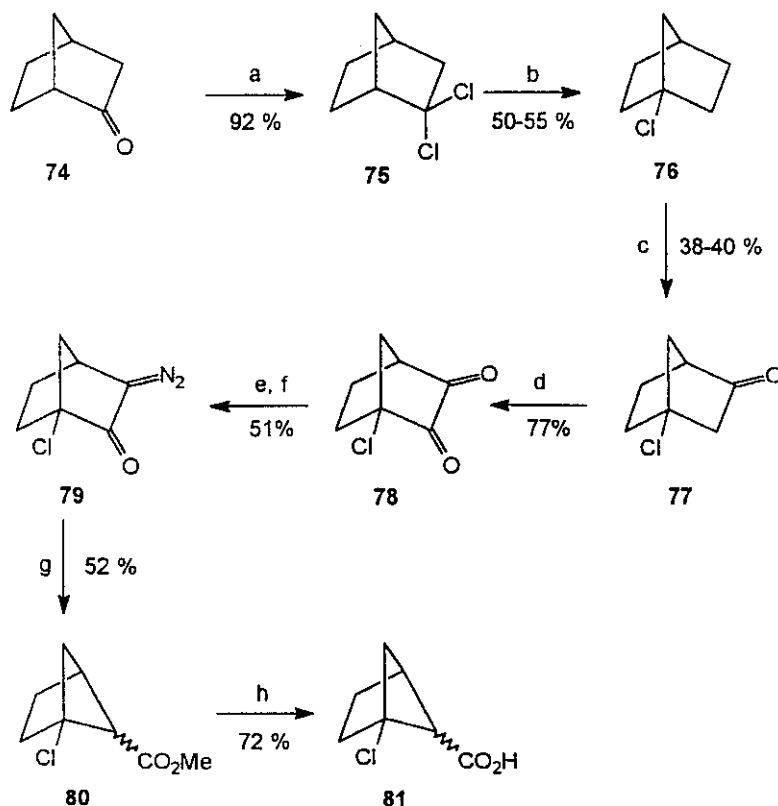
Por lo tanto, es fácil comprender que exista un elevado interés en la preparación de dicho tipo de derivados bicíclicos. Aunque uno de los primeros compuestos con el esqueleto del biciclo[2.1.1]hexano fue aislado en la degradación de un derivado del alcanfor⁵⁷, el primer método sintético fue el desarrollado por Horner y Spietschka⁵⁸ en 1955, al estudiar la descomposición fotoquímica del diazoalcanfor (70), (esquema 23).



Esquema 23

La reacción transcurre mediante la denominada *transposición de Wolf* del carbeno **71**, generado por salida de nitrógeno en **70**; dicha transposición origina una contracción de anillo para formar la cetena **72** que es capturada por el disolvente.

Diferentes derivados del biciclo[2.1.1]hexano han podido sintetizarse por esta contracción fotoquímica de α -diazocetonas derivadas del norbornano y del biciclo[3.1.1]heptano^{55a,59}; no obstante, cuando se quiere emplear dicho método para la obtención de derivados cabeza de puente del biciclo[2.1.1]hexano, el número de pasos aumenta considerablemente. Un ejemplo es la síntesis del ácido 1-cloro-2-biciclo[2.1.1]hexanocarboxílico (**81**) a partir de 2-norbornanona (**74**)^{55a} (esquema 24).

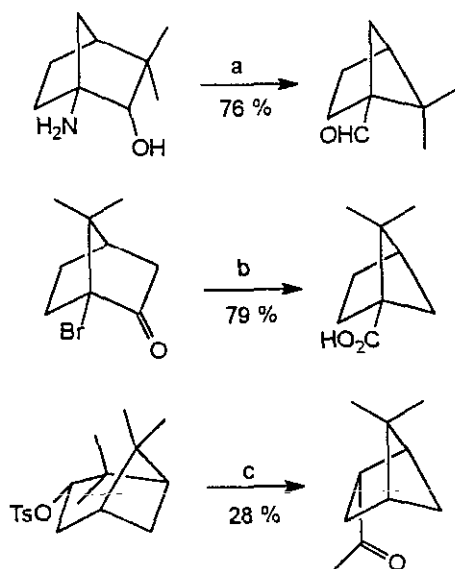


a) $\text{PCl}_3/\text{PCl}_5$, 0°C , 1 h.; b) AlCl_3 , pentano, 8 h.; c) $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, HOAc , 15 min.; d) SeO_2 , xileno; e) $\text{Ts-N}_2\text{H}_3$, HOAc , 0°C , 8 h.; f) NaOH , H_2O ; g) U.V., MeOH , 20 h.; h) KOH , MeOH , 1,5 h. a reflujo.

Esquema 24

Por otro lado, no está definida la estereoquímica en la posición C5 del anillo bicíclico, al producirse la captura del disolvente por ambas caras de la cetena formada, lo cual genera mezclas *exo/endo* en diferentes proporciones; además, se suelen obtener cantidades importantes de productos secundarios procedentes del carbeno inicialmente formado, como por ejemplo derivados de tipo nortriciclénico (triciclo[2.2.1.0^{2,6}]heptano)^{55a}.

Se conocen otros métodos basados en la contracción del anillo norbornánico para llevar a cabo la síntesis de derivados del biciclo[2.1.1]hexano, como son la desaminación de 1-amino-2-norbornanoles⁶⁰, la *transposición de Favorskii* de 1-halo-2-norbornanonas⁶¹, o la contracción de α -hidroxitosilatos derivados del biciclo-[3.1.1]heptano⁶², (esquema 25).

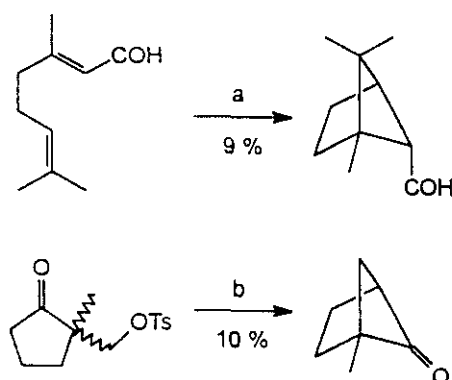


a) NaNO_2 , HOAc , 1 h.; b) KOH 2M, 155°C , 18 h.; c) NaOH , MeOH , 65°C , 3 h.

Esquema 25

La dificultad de este tipo de procesos sintéticos estriba, fundamentalmente, en el gran número de pasos implicados en la preparación del derivado norbornánico precursor que experimenta la contracción.

Existen otros métodos para llevar a cabo la síntesis de derivados del biciclo[2.1.1]hexano, que no están basados en procesos de contracción de anillo, como son los de cicloadición fotoquímica de olefinas⁶³, o las alquilaciones intramoleculares⁶⁴. Algunos ejemplos de estos procedimientos se detallan en el esquema 26.



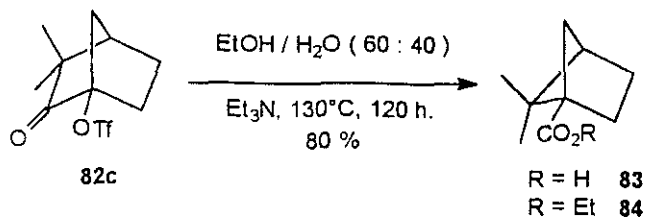
a) h. ν (U.V.), 15 días; b) KO^tBu.

Esquema 26

No obstante, la inmensa mayoría de los métodos descritos hasta ahora no tienen aplicaciones sintéticas. Ello es consecuencia del gran número de pasos, generalmente involucrados en dichos procesos, que dan lugar a bajos rendimientos globales en el biciclo[2.1.1]hexano deseado; además, en la mayoría de los casos, la reacción que supone la formación del biciclo suele ir acompañada, generalmente, de la formación de considerables cantidades de productos secundarios.

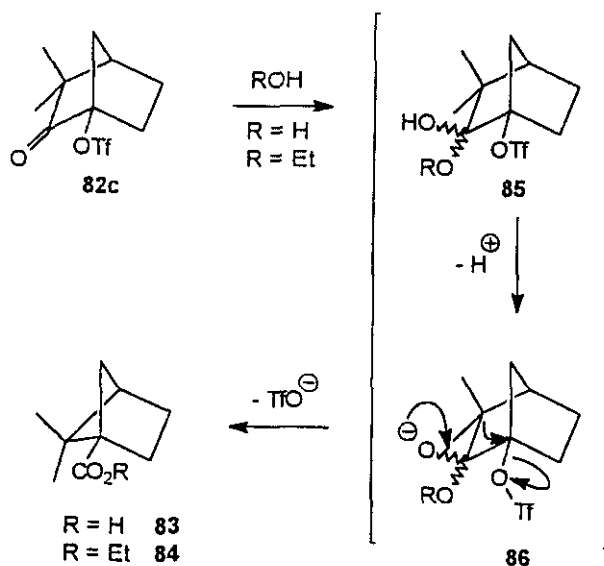
Recientemente, en nuestro grupo de investigación se ha desarrollado una ruta sintética sencilla para la obtención enantioespecífica de derivados de ácidos 1-biciclo[2.1.1]hexanocarboxílicos⁶⁵, basada en la solvolisis de triflatos de 2-oxo-1-norbonilo ópticamente activos. La reacción es análoga a la *contracción de Favorskii* de 1-bromo-2-norbornanonas (ver esquema 25), presentando como ventajas la facilidad con que pueden obtenerse los triflatos homoquirales precursores⁶⁵ y la mayor reactividad nucleofuga del grupo triflato frente al bromuro (ver apartado 2.1., tabla 1). De esta

forma, y como ejemplo, la solvolisis de triflato de (+)-(1*R*)-3,3-dimetil-2-oxo-1-norbornilo (**82c**) en etanol acuoso del 60 % y en presencia de trietilamina, conduce a una mezcla de ácido (+)-(1*R*)-5,5-dimetil-1-biciclo[2.1.1]hexanocarboxílico (**83**) y su correspondiente ester etílico (**84**), (esquema 27).



Esquema 27

Esta solvolisis puede explicarse fácilmente mediante un mecanismo de reacción consistente en la contracción de anillo, promovida por la base⁶⁵, del intermedio **85**, formado a su vez por adición de una molécula de disolvente (agua o etanol) al doble enlace carbono-oxígeno de **82c**, (esquema 28).

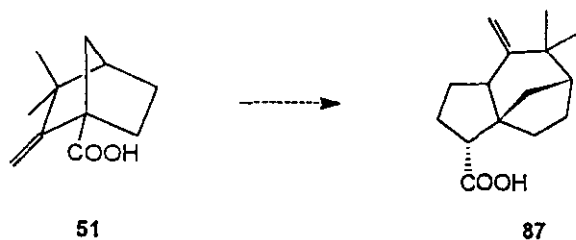


Esquema 28

2.6. ÁCIDOS 1-NORBORNANOCARBOXÍLICOS.

Una de las formas más convenientes de llevar a cabo la síntesis de derivados cabeza de puente norbornánicos es a través de los correspondientes ácidos carboxílicos y nitrilos⁶⁵; además, dichos ácidos, homoquirales, han sido utilizados en un gran número de reacciones de síntesis de productos estereoméricamente enriquecidos, bien como intermedios quirales para la preparación de productos naturales de interés, bien como auxiliares e inductores quirales en reacciones de síntesis asimétrica.

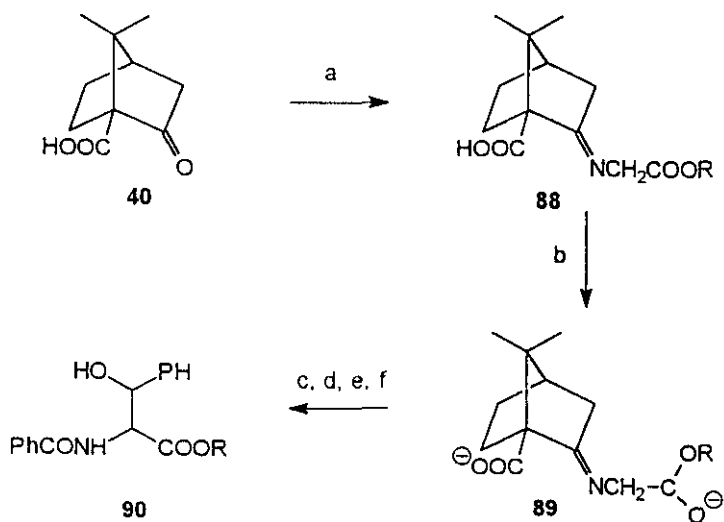
De esta forma, el ácido 1-norbornanocarboxílico **51** ha sido utilizado como precursor quiral en la síntesis total del ácido epizizaanoico (**87**)⁶⁷, un sesquiterpeno del grupo del zizaano, (esquema 29).



Esquema 29

Sin embargo, el mayor uso que se ha hecho de los derivados del ácido 1-norbornanocarboxílico ha sido como auxiliares quirales (o como precursores en la síntesis de otros auxiliares quirales de interés). Dentro de este campo es destacable la utilización del ácido cetopínico (ácido 7,7-dimetil-2-oxo-1-norbornanocarboxílico) (**40**). Dicho ácido ha sido utilizado como auxiliar quiral en la preparación enantioespecífica de productos de elevado interés farmacéutico, como son los β -hidroxi- α -aminoácidos (**90**)⁶⁸ (esquema 30).

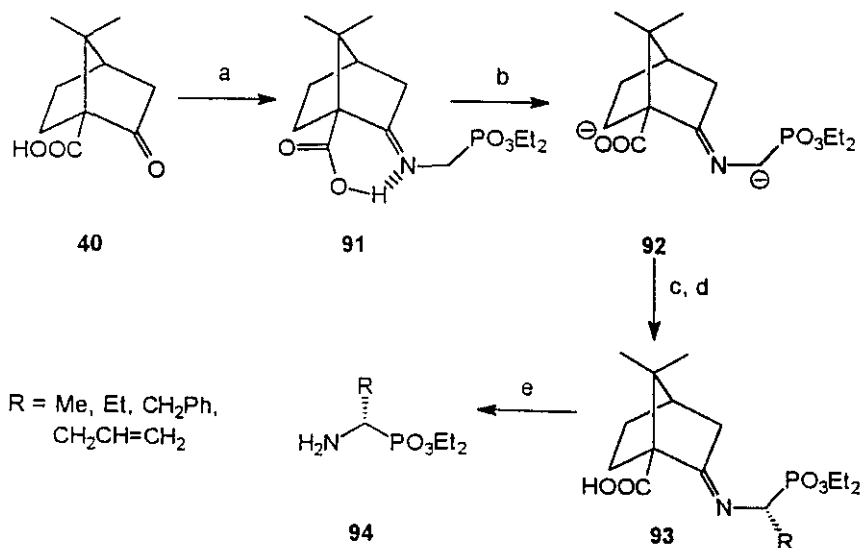
En este caso, el ácido cetopínico ha sido utilizado como auxiliar quiral para conseguir la condensación asimétrica de los enolatos quirales **89** con benzaldehído, la cual se lleva a cabo con elevados excesos enantioméricos, pudiendo controlarse la estereoselectividad de la reacción mediante el uso de iones metálicos apropiados, que ejerzan dicho control por efecto de quelación en el enolato **89**.



a) $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$; b) Base; c) PhCHO ; d) Me_3SiCl ; e) HOAc , H_2O ; f) PhCOCl , Et_3N .

Esquema 30

También el ácido cetopínico se ha utilizado en la síntesis de otros derivados de aminoácidos naturales de gran interés, como son los ácidos α -aminofosfónicos^{69,70}



a) $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{PO}_3\text{Et}_2$, EtOH , 48h.; b) $\text{LiN}(\text{CH}_3)_2$, THF , -78°C ; c) RCl , THF , -88°C ; d) HCl 0,1 N; e) HCl , 0,25 N, 48 h.

Esquema 31

(94), (esquema 31). En este caso, dicho ácido actúa como auxiliar quiral en la alquilación asimétrica de la *base de Shift* 92.

El ácido cetopínico también se ha empleado para la síntesis de otros auxiliares quirales, como el ácido 7,7-dimetil-2-metilén-1-norbornanocarboxílico⁷¹ (95), o dioles del tipo 7,7-dimetil-1-hidroxialquil-2-norbornanol como 96⁷², ciertas oxazolonas como 97 (las cuales han sido utilizadas con éxito en la preparación de β -aminoalcoholes quirales⁷¹), o en la preparación de oxazolidonas, tioxazolidonas y oxazinonas, como 98, 99 y 100^{72,73}, cuyos respectivos *N*-acil derivados han sido utilizados en reacciones de condensación aldólica asimétrica, obteniéndose elevados excesos enantioméricos, tanto en procesos de tipo "Evans" (control estereoquímico por efecto de quelación), como de tipo "no-Evans"⁷³, (figura 7).

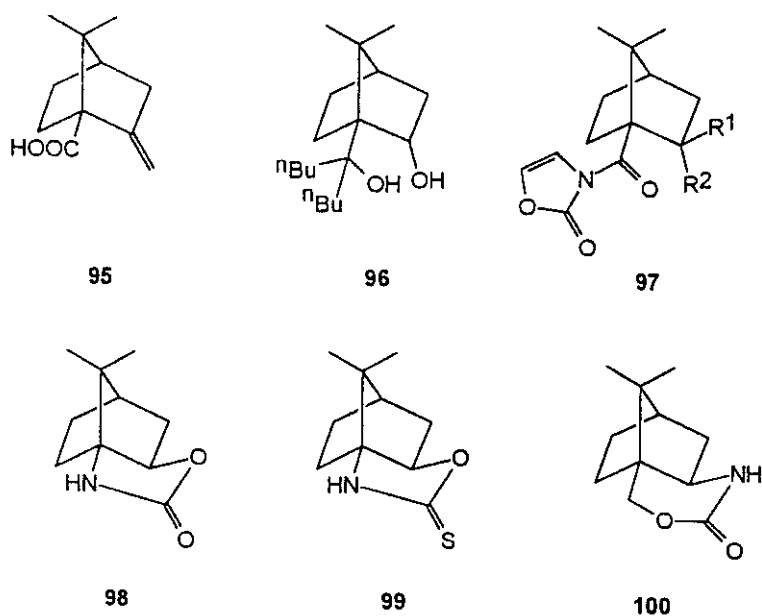
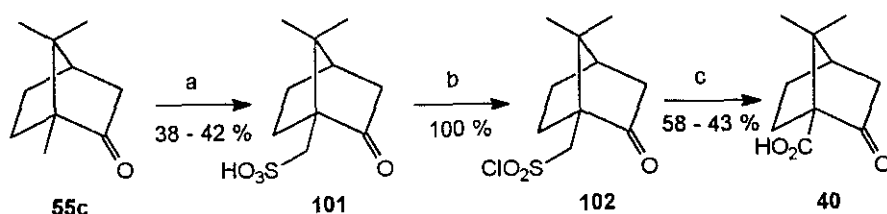


Figura 7

Por último, el ácido cetopínico también ha servido para sintetizar polímeros quirales, que han sido utilizados con éxito en reacciones de *síntesis asimétrica*

soportada⁷⁴.

Según lo que acabamos de comentar, es fácil deducir que exista una gran demanda de ácidos 1-norbornanocarboxílicos ópticamente puros; sin embargo, la síntesis de dichos ácidos no es sencilla. Fueron Bartlett y Knox⁷⁵ quienes en el año 1965 propusieron el primer método sintético para la obtención del ácido cetopínico (40) a partir de alcanfor (55c), (esquema 32).

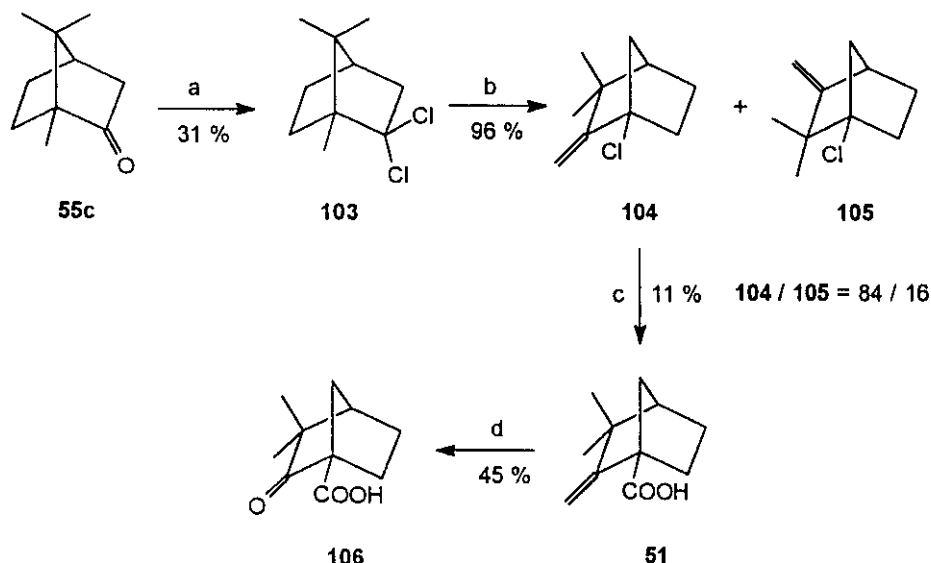


a) $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{Ac}_2\text{O}$, 36 h.; b) PCl_5 , 3 h.; c) KMnO_4 , H_2O , 1 h. a calefacción.

Esquema 32

Sigue siendo éste el método utilizado en la actualidad para la obtención de dicho ácido, y aunque el primer paso puede ser evitado, puesto que el ácido 10-canforsulfónico (101) es actualmente comercial, el rendimiento real obtenido en la síntesis del ácido cetopínico es menor al puesto de manifiesto por Bartlett y Knox, como han indicado algunos autores⁷⁶; por otro lado, el producto obtenido suele estar impurificado con 10-cloroalcanfor (1-clorometil-7,7-dimetil-2-norbornanona)⁷⁶.

Otro ácido 1-norbornanocarboxílico de interés es el ácido 3,3-dimetil-2-oxo-1-norbornanocarboxílico (106) que también puede prepararse a partir de fencona (55d) (1,3,3-trimetil-2-norbornanona), de forma análoga a la anteriormente descrita para el ácido cetopínico. No obstante, también existe un procedimiento para obtener dicho ácido a partir del alcanfor⁷⁷ (esquema 33), siendo el mayor problema de ésta última ruta sintética el gran número de pasos intermedios, la separación de los cloruros isómeros 104 y 105 y el bajo rendimiento en la obtención del ácido 2-metilén-1-norbornanocarboxílico 51 a partir de 104, (ver esquema 33).



a) $\text{PCl}_3/\text{PCl}_5$, 0°C , 45 días; b) KOAc , fenol, 180°C , 20 min.; c) 1°Li , ciclohexano, 7 h. a reflujo; 2°CO_2 , 2,5 h.; d) $\text{KMnO}_4/\text{NaIO}_4$, 24 h.

Esquema 33

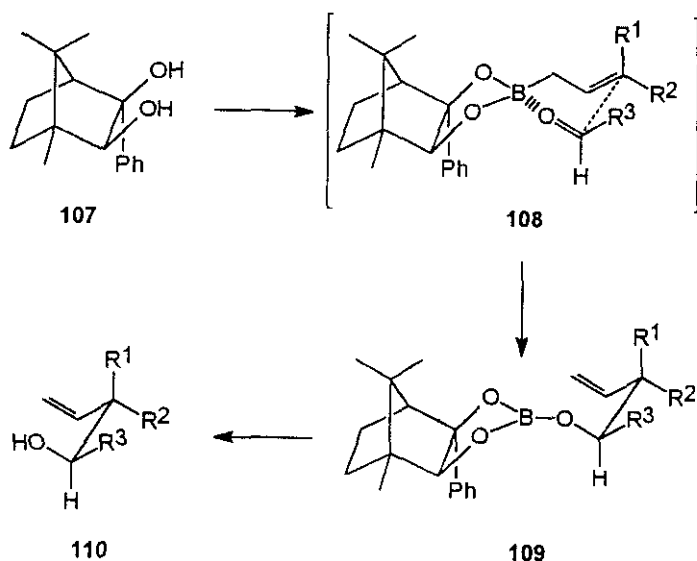
2.7. DIOLES Y AMINOALCOHOLES DERIVADOS DEL NORBORNANO EN SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA.

Como ya se ha comentado en la introducción (ver apartado 1.1.), los derivados del norbornano han sido ampliamente utilizados como fuente de quiralidad en la preparación de diferentes compuestos estereoméricamente enriquecidos. Son numerosos los autores que han descrito procedimientos de síntesis asimétrica utilizando este tipo de compuestos; entre ellos merecen destacarse Eliel⁷⁸, Hoffman⁷⁹, Taber⁸⁰, Oppolzer^{81,5f}, Davis⁸ y otros⁸².

De entre el gran número de derivados del norbornano utilizados a tal efecto destacan los dioles y aminoalcoholes vecinales, en las posiciones C2 y C3 del anillo norbornánico.

Así, el primer ejemplo de utilización de un derivado norbornánico de este tipo,

en síntesis asimétrica, fue descrito por Hoffmann⁸³ en el año 1978 (esquema 34).



Esquema 34

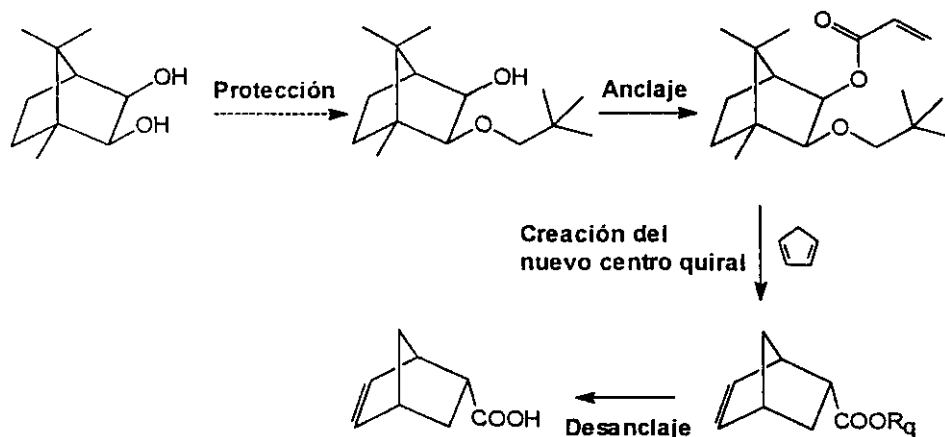
La reacción consiste en la adición asimétrica de aldehído al alilboronato quiral 108, sintetizado a partir del diol 107, derivado del alcanfor. La adición de aldehído a 108 implica una transferencia del átomo de boro, desde el carbono al oxígeno, de tipo "eno". La posterior ruptura del enlace boro-oxígeno en el aducto 109 regenera el auxiliar quiral norbornánico dando lugar al alcohol homoolílico 110. Esta reacción ha sido utilizada en la síntesis de productos interesantes^{84,85}, como δ -multistriatina o la lactona de Prelog-Djerassi.

La utilización como auxiliares quirales de estos 2,3-norbornanodioles suele implicar:

- Protección de uno de los grupos hidroxilo con algún sustituyente voluminoso.
- Anclaje (generalmente mediante esterificación) del sustrato donde se va a realizar la creación del nuevo centro asimétrico al grupo hidroxilo libre.

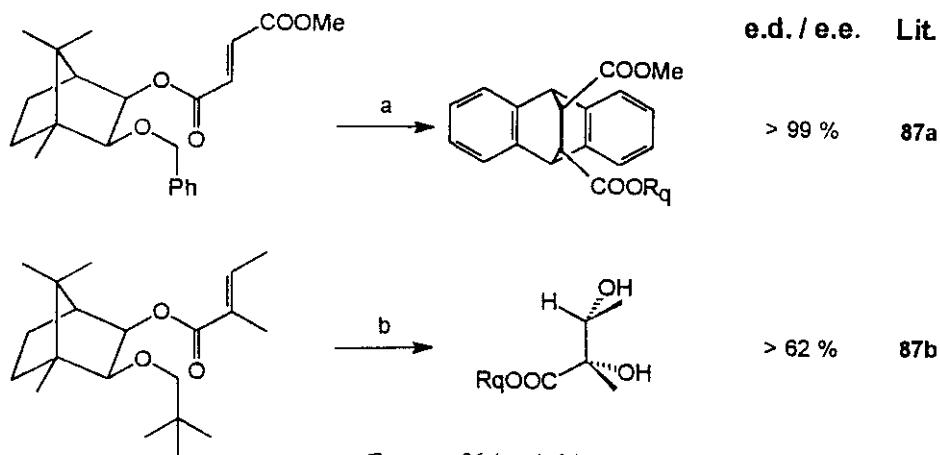
- c) Reacción de formación del nuevo centro quiral: el ataque del reactivo se producirá preferentemente por la cara menos impedida (normalmente la opuesta al grupo protector).
- d) Desanclaje del auxiliar quiral.

Un ejemplo de esta metodología se encuentra descrito en el esquema 35⁸⁶.



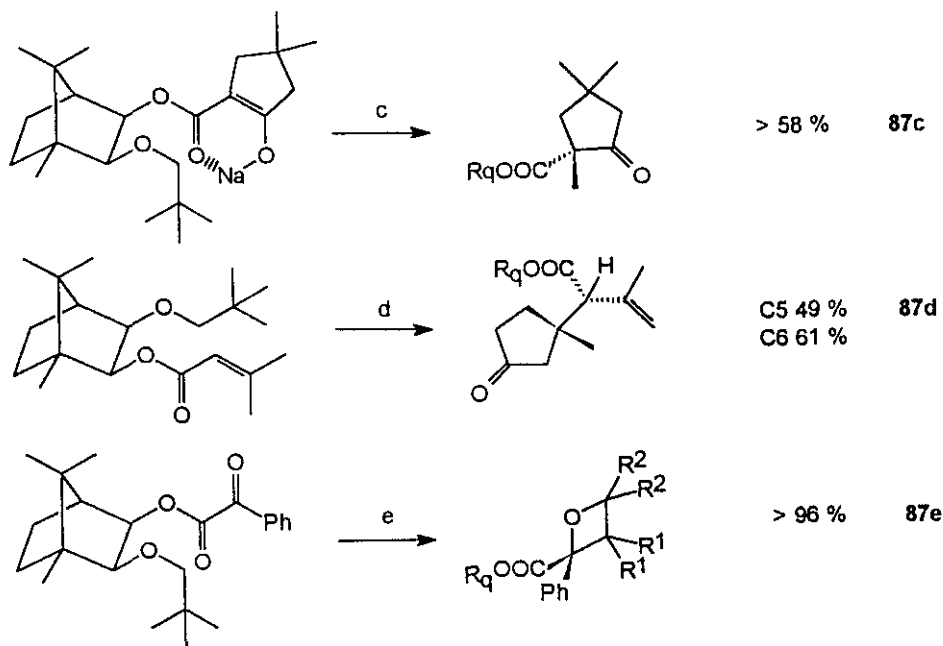
Esquema 35

Existen numerosos tipos de reacciones de síntesis asimétrica en las que se ha utilizado como auxiliar quiral este tipo de dioles^{5f,87}; algunos ejemplos se encuentran descritos en el esquema 36.



Esquema 36 (continúa)

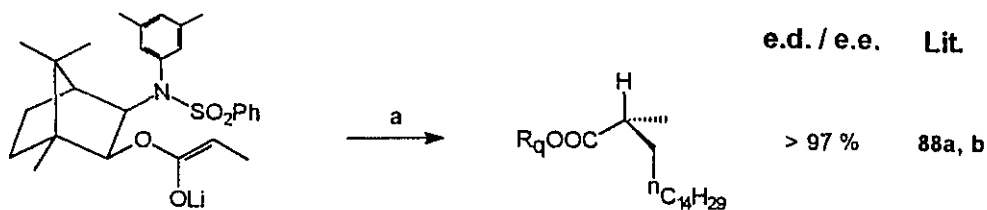
Continuación del esquema 36.



a) Antraceno, $AlCl_3$, CH_2Cl_2 , $-30^\circ C$; b) OsO_4 , $-78^\circ C$; c) MeI; d) 1° LDA, 2° ciclopentenona, 3° $CH_2=CH-CH_2Br$; e) $CH_2C(OEt)_2$, $h\nu$.

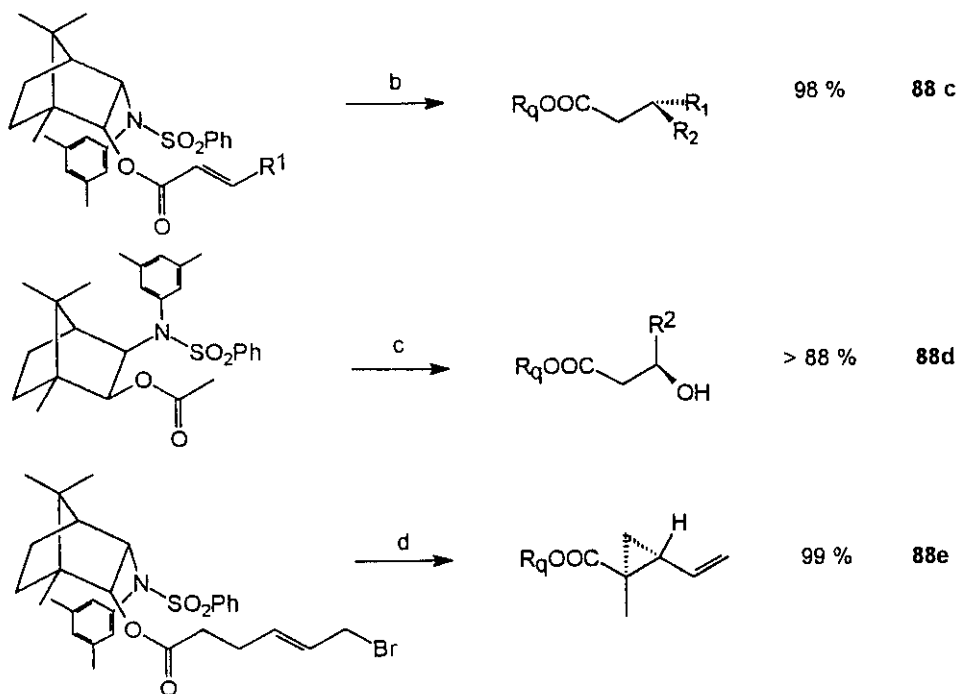
Esquema 36

De forma análoga se han utilizado 2,3-aminoalcoholes derivados del norbornano^{5f,88}, en este caso el grupo que se protege es el amino (mediante *N,N*-disustitución), siendo el centro de anclaje al sustrato sobre el que se va a efectuar la reacción asimétrica el grupo hidroxilo (esquema 37).



Esquema 37 (continúa)

Continuación del esquema 37.



a) $^{14}\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{I}$; b) R^2CuBF_3 ; c) 1°LiCA , $2^\circ \text{tBuMe}_2\text{SiCl}$, $3^\circ \text{R}^2\text{CHO}$, TiCl_4 ; d) KO^tBu .

Esquema 37

De todas las reacciones de síntesis asimétrica, efectuadas mediante el uso de este tipo de dioles y aminoalcoholes derivados del norbornano como auxiliares quirales, destaca la adición asimétrica de reactivos organometálicos a compuestos carbonílicos.

2.7.1. Adición enantioselectiva de compuestos organometálicos a compuestos carbonílicos.

La reacción de adición de organometálicos al doble enlace carbono-oxígeno constituye una de las vías de formación de enlace carbono-carbono más utilizada en síntesis orgánica; por otro lado, y dada la importancia sintética que presentan los alcoholes ópticamente activos, una meta importante de los químicos orgánicos es efectuar esta

reacción de forma estereoselectiva. Para conseguir ésto, es necesario crear un entorno quiral en el compuesto organometálico, lo cual puede conseguirse de dos maneras.

- a) Coordinación del metal con disolventes quirales apróticos o agentes complejantes quirales.
- b) Modificación del reactivo organometálico con ligandos quirales próticos, tales como aminas o alcoholes, para dar lugar a alcóxidos o amiduros organometálicos quirales.

Las estructuras moleculares de varios compuestos organometálicos han sido estudiadas por análisis cristalográfico de rayos-X y otros métodos espectroscópicos, llegándose a la conclusión de que los efectos estéricos y electrónicos de los ligandos afectan significativamente a dichas estructuras y por tanto a la enantioselectividad de las reacciones.

En las dos últimas décadas se ha llevado a cabo un buen número de reacciones de alquilación enantioselectiva de compuestos carbonílicos por modificación de reactivos organometálicos con determinados auxiliares quirales. Generalmente, las reacciones más selectivas se han efectuado utilizando el auxiliar quiral en cantidades estequiométricas o en exceso, pero en la actualidad se están desarrollando métodos de inducción asimétrica catalítica, es decir, métodos en los que el auxiliar quiral interviene como catalizador.

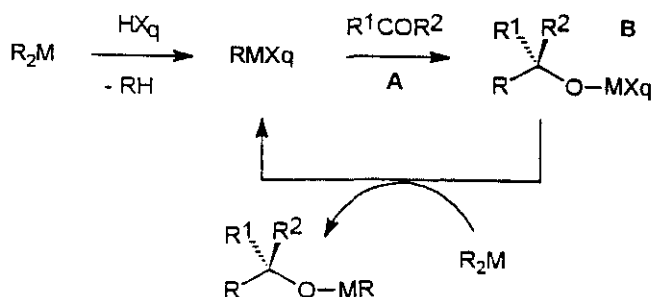
2.7.1.a. *Reacciones de compuestos carbonílicos con reactivos organometálicos modificados por auxiliares quirales próticos.*

Este tipo de estrategia comenzó a utilizarse en 1969, cuando Inch y col.⁸⁹ demostraron que la reacción de fenilciclohexilcetona (**111**) con bromuro de metilmagnesio en presencia de α -D-glucofuranosa (**112**), conducía al correspondiente (*R*)-alcohol (**113**) con un rendimiento del 95% y un 70% de exceso enantiomérico, (esquema 38).

enantioselectiva.

2.7.1.b. *Alquilación enantioselectiva catalizada por auxiliares quirales próticos.*

La reactividad de los compuestos organometálicos puede afectarse profundamente por la presencia de ligandos neutros o aniónicos. En ciertos casos, la adición de un auxiliar quiral prótico (HX_q) puede producir un aumento de la reactividad, así como un control estereoquímico, en ciertas reacciones de adición a compuestos carbonílicos. La alquilación asimétrica catalítica, obviamente, es la técnica más ventajosa, ya que requiere solamente cantidades mínimas del auxiliar quiral. En el esquema 39 se muestra el mecanismo más probable para este tipo de reacciones.



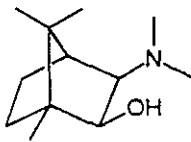
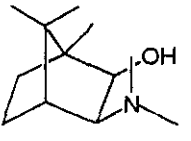
Esquema 39

La adición de un reactivo organometálico (R_2M) a un compuesto carbonílico proquiral (A) tiene lugar a través del complejo RMX_q que lleva incorporado el ligando quiral. Para obtener un alto grado de enantioselectividad, el ligando quiral X_q debe poseer una estructura tridimensional que diferencie claramente entre los distintos estados de transición diastereoméricos, que conducen al aducto B . Además, son necesarios ciertos requerimientos cinéticos para llevar a cabo la inducción asimétrica catalítica: En primer lugar, la velocidad de alquilación por parte del reactivo

organometálico modificado debe ser sustancialmente mayor que la del reactivo R_2M . En segundo lugar, el ligando quiral X_q debe desanclarse fácilmente del alcóxido metálico inicialmente formado, por reacción con el organometálico original dador de grupos alquilo, con objeto de que pueda establecerse el ciclo catalítico. Éstas son claves importantes para lograr una alta eficacia. Todas estas consideraciones se aplican también al caso de catalizadores apróticos.

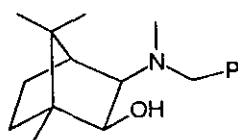
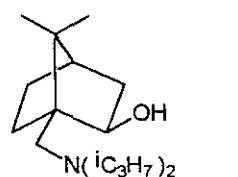
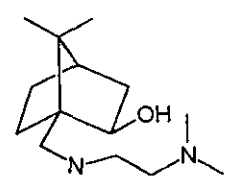
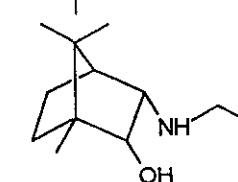
En la actualidad se han publicado numerosos ejemplos de reacciones de alquilación enantioselectiva de compuestos carbonílicos catalizadas por β -aminoalcoholes como el DAIB (39, ver apartado 1.1., figura 5) y otros compuestos con estructura semejante⁹³. Los rendimientos son excelentes y los excesos enantioméricos muy elevados como puede verse en los ejemplos que se recogen en la tabla 3.

Tabla 3: *Uso de catalizadores quirales próticos derivados del norbornano en la alquilación asimétrica del benzaldehído con dietilcinc.*

$\text{PhCOH} + \text{Et}_2\text{Zn} \xrightarrow{\text{HX}_q} \begin{array}{c} \text{Ph} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{C} \\ \quad \\ \text{HO} \quad \text{Et} \end{array}$					
HX_q	Rto.	e.e.	conf.	Lit.	
	98 %	99 %	S	93a	
	94 %	98 %	R	93b	

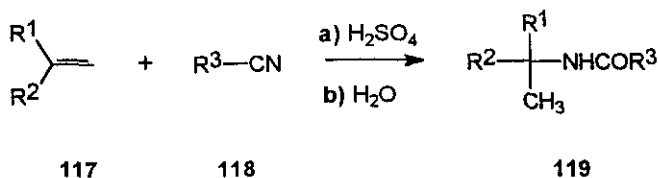
(Continúa)

Continuación de la tabla 3.

	91 %	92 %	S	93c
	35 %	82 %	R	93d
	85 %	92 %	S	93e
	83 %	97 %	R	93f

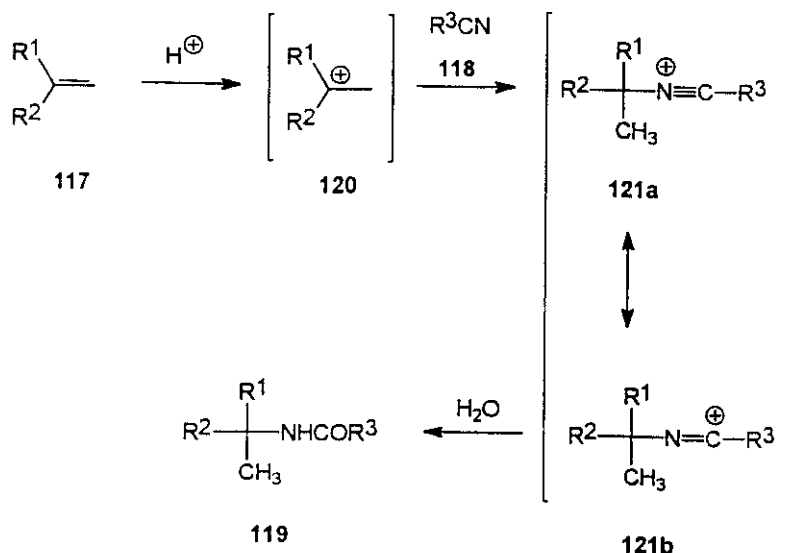
2.8. EL GRUPO CIANO COMO NUCLEÓFILO, REACCIÓN DE TRIFLATOS CON NITRILOS.

Fueron Ritter y Minieri⁹⁴ quienes en el año 1948, al estudiar la reacción de alquenos con nitrilos en medios fuertemente ácidos, pusieron de manifiesto que dichos nitrilos podían actuar como nucleófilos, conduciendo a la formación de amidas *N*-sustituidas, (esquema 40).



Esquema 40

Este procedimiento, que constituye un método sintético para la preparación de amidas *N*-sustituidas (**119**) recibe el nombre de *reacción de Ritter*. El mecanismo a través del cual transcurre dicha reacción, consiste en la captura del carbocatión **120** (generado por adición de un protón al doble enlace carbono-carbono en el alqueno **117**) por el nitrilo **118**; esta captura conduce a la formación de la sal de nitrilio **121**, precursora inmediata de la amida **119** por hidrólisis, (esquema 41).

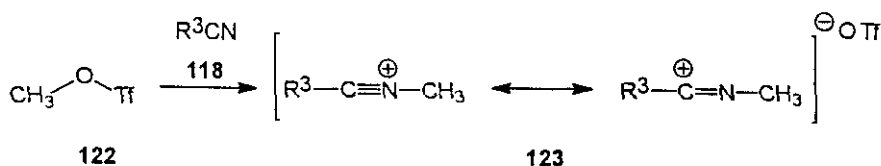


Esquema 41

Desde su descubrimiento, la *reacción de Ritter* ha sido ampliamente utilizada para la síntesis de amidas *N*-sustituidas, por reacción de una de una gran variedad de nitrilos con diferentes compuestos, capaces de generar iones carbenio con facilidad⁹⁵, entre los que merecen destacarse los alcoholes en medio fuertemente ácido. Sin embargo, dicha reacción sólo es factible cuando el carbocatión generado es estable (terciario, bencílico, etc), disminuyendo fuertemente el rendimiento cuando en dicho proceso están involucrados carbocationes secundarios, y no obteniéndose reacción en el caso de los sustratos primarios⁹⁵.

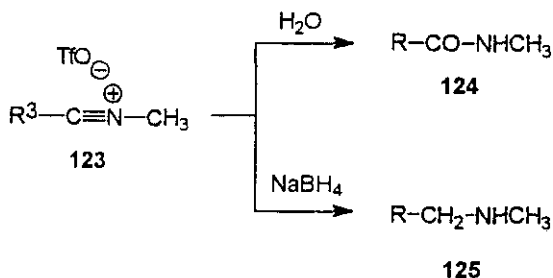
Esta limitación que posee la reacción de Ritter puede solucionarse mediante

el empleo de triflatos. En efecto, los nitrilos son capaces de reaccionar frente a triflatos primarios^{28,96,97,98} dando lugar a la formación de los correspondientes triflatos de nitrilio; de esta forma, es conocida la reacción de distintos nitrilos con triflato de metilo (122) para generar triflatos de *N*-metilnitrilio (123)⁹⁹, (esquema 42).



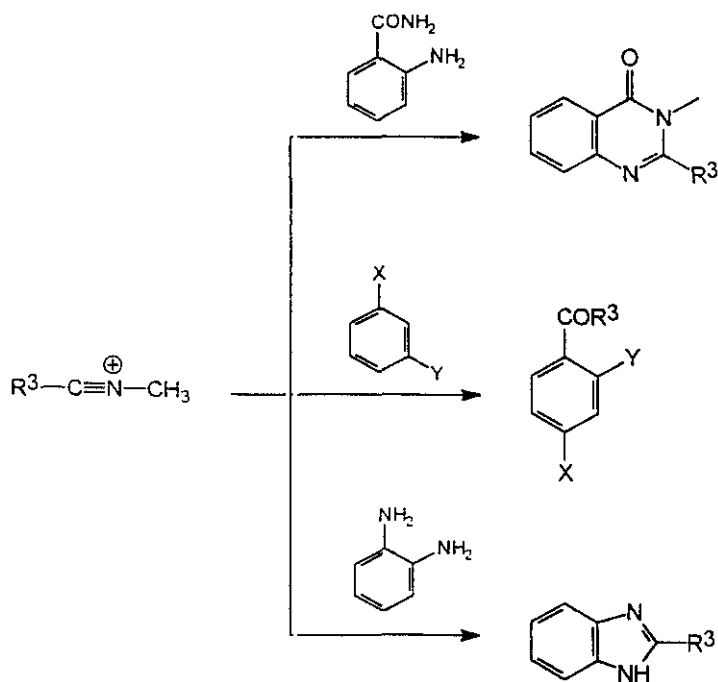
Esquema 42

Los triflatos de *N*-metilnitrilio (123) conducen por hidrólisis a *N*-metilamidas (124)⁹⁹, las cuales no podían obtenerse a partir del correspondiente alcohol (metanol) mediante la reacción de Ritter "normal", (esquema 43). Por otro lado, la reducción de las sales 123 con un agente de transferencia de hidruro, conduce a las correspondientes *N*-metilaminas (125) con buenos rendimientos⁹⁹, (esquema 43).



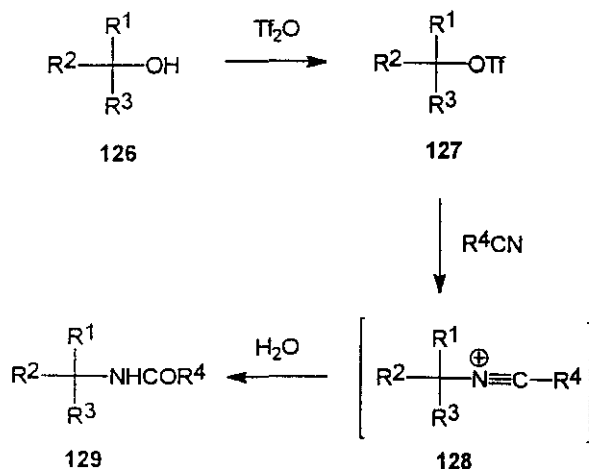
Esquema 43

Además, las sales de *N*-metilnitrilio poseen una gran utilidad sintética al ser buenos agentes electrófilos, habiéndose utilizado para la obtención de una gran variedad de compuestos^{96b}, entre los que merecen destacarse cetiminas y cetonas aromáticas, sales de anilinio, bencimidazoles, benzoxazoles, benzotiazoles, quinazolininas y sales de 1,2,4-triazolinio; algunos ejemplos de esta utilidad sintética se muestran en el esquema 44.



Esquema 44

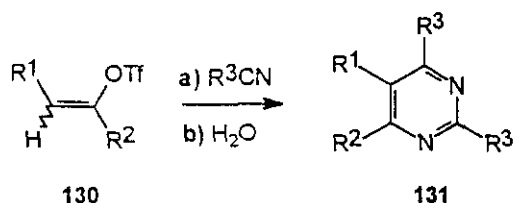
Teniendo en cuenta la excelente capacidad alquilante que poseen los triflatos de alquilo, debida al elevado carácter nucleófilo del grupo triflato (ver apartado 2.2.), en el año 1989 nuestro grupo de investigación puso a punto un método sinté-



Esquema 45

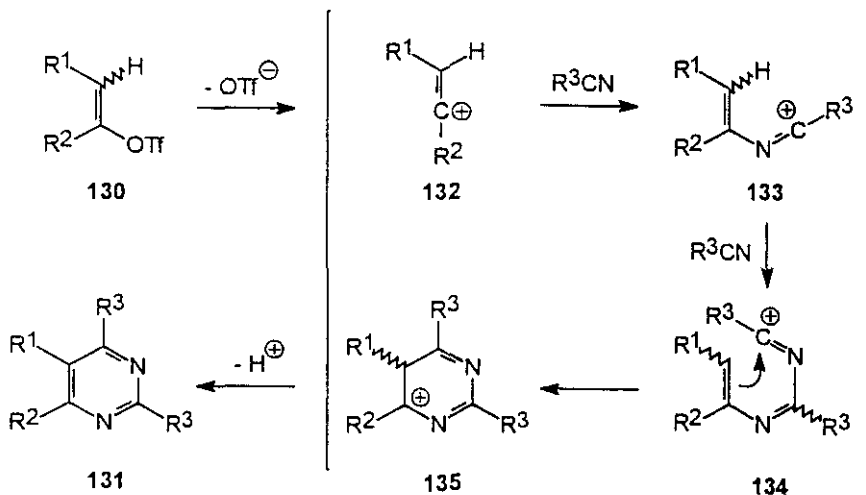
tico para la obtención de amidas *N*-sustituidas a partir de alcoholes y nitrilos en presencia de anhídrido triflico¹⁰⁰, (esquema 45); este método se puede considerar una variante mejorada de la *reacción de Ritter*, ya que permite la obtención de amidas *N*-sustituidas, incluso a partir de alcoholes primarios y secundarios, con buenos rendimientos.

Recientemente se ha demostrado en nuestro grupo¹⁰¹ que la reacción de triflatos vinílicos de cadena abierta, mono ó disustituídos (130) con nitrilos, conduce con excelentes rendimientos a pirimidinas tetraalquilsustituídas (131); esto constituye un procedimiento sencillo para la obtención de dicho tipo de compuestos, (esquema 46).



Esquema 46

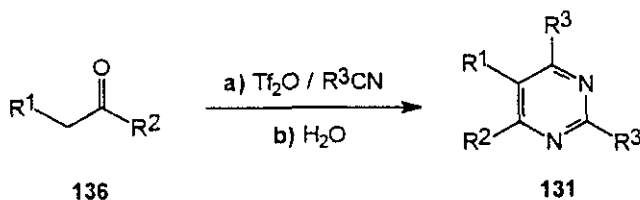
La reacción transcurre a través del carbocatión vinílico 132 generado por salida del grupo triflato en 130; este catión es capturado por una molécula de nitrilo



Esquema 47

para formar la sal de nitrilio 133, la cual reacciona con una segunda molécula de nitrilo formando la sal de nitrilio 134, que experimenta ciclación intramolecular para formar el catión 135, precursor inmediato de la pirimidina 131 por eliminación protónica, (esquema 47).

La síntesis de las pirimidinas 131 puede realizarse en un solo paso a partir de aldehídos o cetonas que posean un grupo metileno en α respecto del grupo carbonilo (136), mediante tratamiento con el correspondiente nitrilo en presencia de anhídrido triflico¹⁰² (esquema 48); esta metodología sintética constituye uno de los procedimientos más versátiles que existen en la bibliografía para la obtención de este tipo de derivados pirimidínicos.



Esquema 48

2.9. 1-NORBORNILAMINAS: AGENTES ANTIVIRALES Y ANTIPARKINSONIANOS.

El descubrimiento de la actividad virostática de 1-adamantilamina (amantadina) (137) (figura 8) contra el virus Influenza-A, primero "*in vitro*" y posteriormente "*in vivo*" en humanos¹⁰³, despertó una gran expectación hacia los derivados cabeza de puente del adamantano, lo que hizo que se desarrollara una gran actividad científica encaminada a la síntesis de nuevos derivados de este tipo, con el objeto de estudiar sus propiedades virostáticas y farmacodinámicas^{103,104}, (figura 9).

Entre estos derivados merece destacarse 1-adamantiletilamina (rimantadina) (138) (figura 8), que junto con la amantadina (137), han resultado ser los agentes antivirales adamantánicos más ampliamente investigados¹⁰⁵. En efecto, ambos

compuestos (**137** y **138**) reducen los síntomas causados por el virus Influenza-A (duración de la fiebre y malestar generalizado), así como el tiempo de duración del *cuadro gripal* causado por dicho virus, habiendo sido indicada la profilaxis con amantadina (**137**) (200 mg/día) en pacientes de alto riesgo¹⁰⁶. Desgraciadamente, tanto

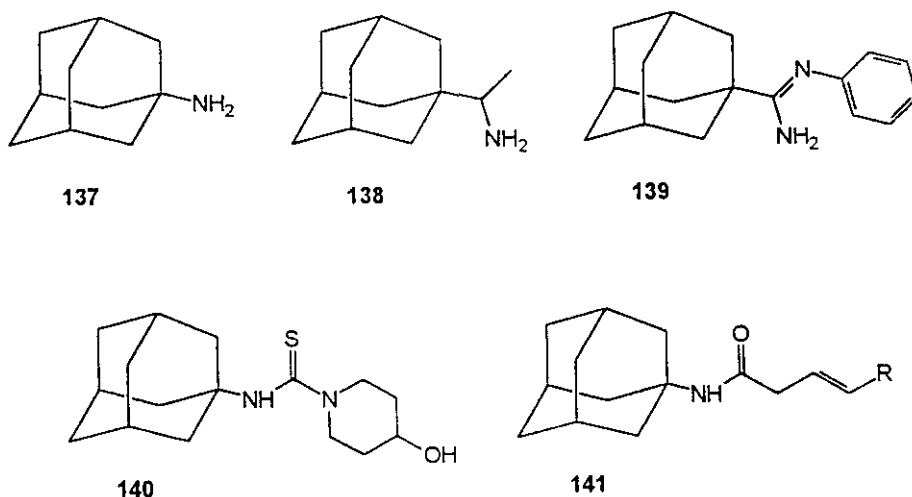


Figura 9

amantadina (**137**) como rimantadina (**138**), han tenido dificultad en ser aceptadas como agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de infecciones gripales¹⁰³. Una de las causas de esto ha sido el que ambos compuestos no presentan actividad contra el virus Influenza-B; además, se ha comprobado que estos derivados exhiben efectos secundarios importantes, que pueden llegar a ser peligrosos en dosis prolongadas o elevadas (insomnio, trastornos gastrointestinales y ataque al Sistema Nervioso Central). Se han sintetizado y ensayado muchos derivados de amantadina y rimantadina, entre éstos pueden destacarse ciertos compuestos que presentan un mayor espectro de acción, como **139** (activo frente a virus Influenza-A, virus Herpes y Adenovirus), **140** (Adenovirus, virus Herpes y virus Vacuna), **141** (virus Influenza-A, virus Herpes y virus Vacuna), (figura 9). Sin embargo, ninguno de estos nuevos derivados mejora la relación actividad-toxicidad¹⁰⁷ existente en los compuestos **137**

y 138 originales.

Parece ser que la actividad virostática de **137** y **138** radica en interferir en el proceso de ensamblaje de la membrana del virus, mediante unión a una proteína vírica que interviene en dicho proceso¹⁰⁸. Estudios estructura-actividad para este tipo de compuestos, han demostrado que esta actividad está ligada a las características comunes de aquellas aminas que posean un elevado impedimento estérico, así como la falta de reactividad heterolítica del enlace carbono-nitrógeno; ambas características estructurales se reúnen en las aminas cabeza de puente de sistemas policíclicos tensos, como el adamantano. Estas condiciones también se encuentran en el esqueleto de 1-norbornilamina (**142**), lo que condujo a que se ensayase la actividad virostática de este tipo de derivados del norbornano, encontrándose que derivados de 7,7-dimetil-1-norbornilamina como **143** y **144** (figura 10), presentan una actividad más interesante que la de la propia amantadina²⁵.

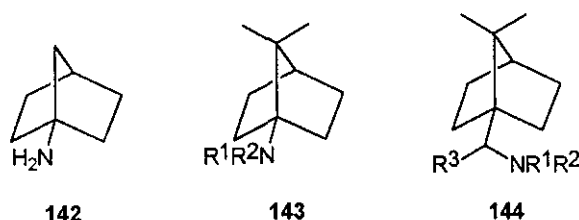
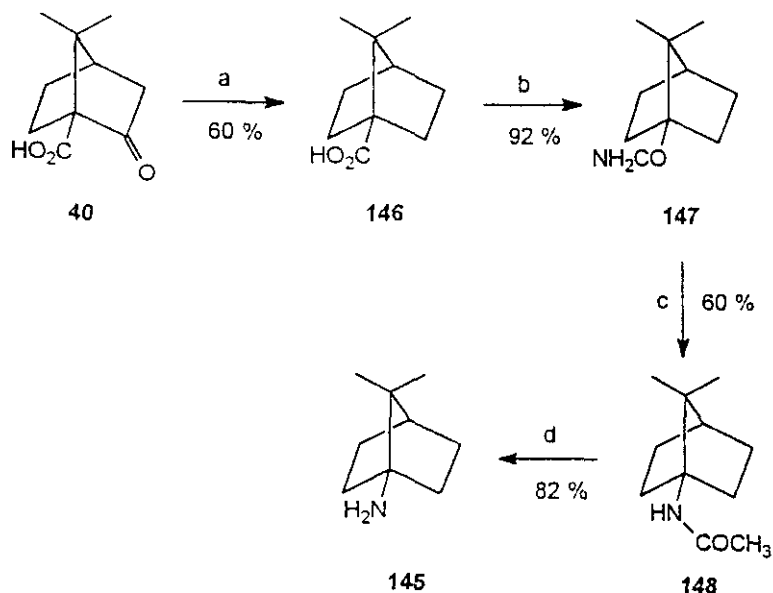


Figura 10

Desgraciadamente, el estudio de correlaciones estructura-reactividad para este tipo de compuestos norbornánicos está dificultado por la complejidad, ya comentada, que entraña la síntesis de derivados cabeza de puente del norbornano (ver apartado 2.1.) y por lo tanto de aminas cabeza de puente de dicho esqueleto bicíclico^{26a,109}. Un ejemplo de esta dificultad sintética lo constituye la preparación de 7,7-dimetil-1-norbornilamina (1-apocanfilamina) (**145**), que es obtenida a partir de ácido cetopínico (**40**) (ver apartado 2.6., esquema 32), a través de cuatro pasos parciales de síntesis, con bajo rendimiento global^{26a}, (esquema 49).

Pero las aminas cabeza de puente de sistemas tensos no solo presentan interés farmacéutico como potenciales virostáticos, sino que también pueden actuar como

agentes antiparkinsonianos; en efecto, se ha comprobado que la amantadina (137) y otros derivados del adamantano también pueden actuar como inhibidores del Parkin-



a) $(\text{NH}_2)_2$, KOH; b) SOCl_2 , NH_3 ; c) NaOMe, Br_2 ; d) KOH, MeOH.

Esquema 49

son¹¹⁰. De entre los derivados de amantadina ensayados como antiparkinsonianos, merece destacarse 3,5-dimetil-1-adamantilamina (3,5-dimetilamantadina, memantina) (149), (figura 11), más potente que 137 como estimulante de la actividad motora en Parkinson^{110d,110e,110g}.

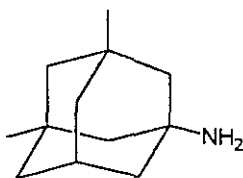


Figura 11

Por todo ello, es fácil comprender que exista un elevado interés en el desarrollo de nuevos métodos sintéticos que faciliten la obtención de 1-norbornilaminas, con los objetos siguientes: a) estudiar correlaciones estructura-actividad de dicho tipo de compuestos, tanto en la actividad virostática como antiparkinsoniana y b) mejorar la relación actividad-toxicidad de los mismos.

3. Objetivos

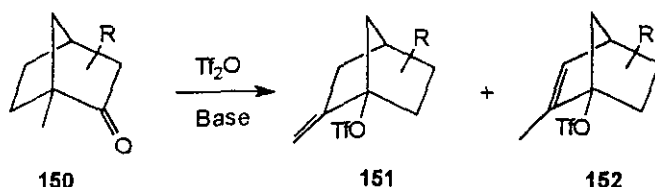
La facilidad con que pueden obtenerse triflatos de 1-norbornilo a partir de 1-metil-2-norbornanonas (ver apartado 2.3.), así como la elevada nucleofugacidad del grupo triflato (ver apartado 2.2.), hace que dichos compuestos presenten utilidad sintética en la preparación de otros derivados cabeza de puente norbornánicos de interés, para los que no existen rutas sencillas de síntesis descritas en la bibliografía (ver apartados 2.1., 2.5., 2.6., 2.9.).

Por todo ello, y teniendo en cuenta los antecedentes bibliográficos anteriormente comentados, nos hemos planteado los siguientes objetivos.

a) *Estudio de la reacción de 1-metil-2-norbornanonas con anhídrido triflico.*

a.1.) *En presencia de una base no-nucleófila.*

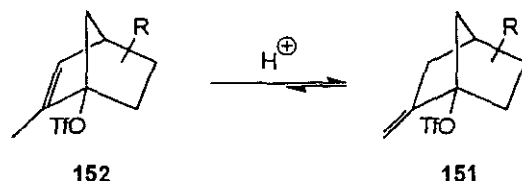
Pretendemos estudiar la puesta a punto de la reacción de 1-metil-2-norbornanonas (**150**) con anhídrido triflico en presencia de una base no-nucleófila adecuada, con el objeto de conseguir que dicha reacción transcurra de forma enantioespecífica hacia un solo producto de eliminación (se utilizarán 1-metil-2-norbornanonas homoquirales de partida). Dado que normalmente el producto de eliminación protónica exocíclica (**151**) es el mayoritario (ver apartado 2.3.), se pretende optimizar la reacción hacia dicho producto, con el objeto de que ésta tenga utilidad sintética (mayor rendimiento al disminuir el porcentaje en los productos secundarios **152** debidos a la eliminación protónica endocíclica), (esquema 50).



Esquema 50

Puesto que es de suponer que siempre se obtenga una cierta cantidad del

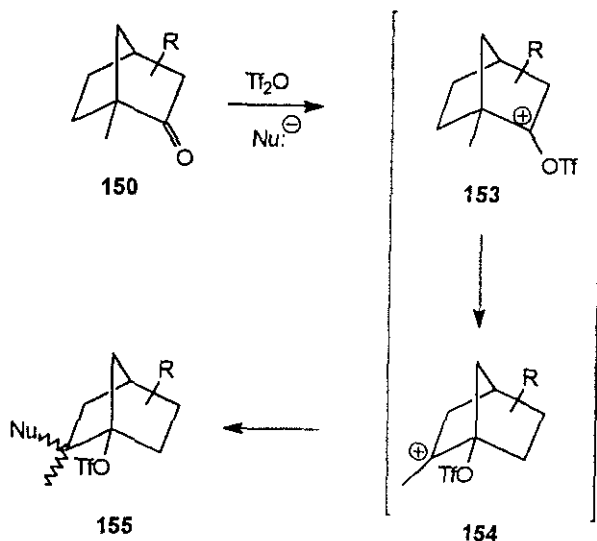
producto de eliminación endocíclica (**152**), también estamos interesados en estudiar la posible isomerización de dichos productos secundarios (**152**) hacia los triflatos de eliminación exocíclica (triflatos de 2-metilén-1-norbornilo) (**151**); esta isomerización se intentará realizar en unas condiciones adecuadas para que se produzca de forma enantioespecífica, (esquema 51).



Esquema 51

a.2.) En presencia de un nucleófilo.

Por otro lado, también se ensayará la reacción de 1-metil-2-norbornanonas (**150**) con anhídrido trifílico en presencia de un agente nucleófilo ($Nu:^-$), con el objeto de obtener productos de captura (en vez de productos de eliminación) al carbocatión 2-metil-1-trifiloxi-2-norbornílico (**154**) (más estable que su precursor **153**, ver apartado 2.3.); de esta forma, es previsible la obtención de triflatos de 2-metil-1-norbornilo sustitui-



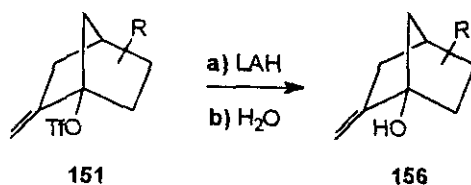
Esquema 52

dos en posición C2 por el nucleófilo (**155**); estos compuestos serían interesantes precursores, en potencia, de derivados 1,2-norbornánicos (esquema 52), debido a la ya comentada versatilidad sintética del grupo triflato.

b) Síntesis enantioespecífica de derivados 2-metilén-1-norbornánicos.

Una vez puesta a punto la síntesis enantioespecífica de triflatos de 2-metilén-1-norbornilo (**151**) (objetivo a), se pretende ampliar el estudio, ya iniciado por nuestro grupo de investigación^{27d,27e}, sobre la reacción de dichos triflatos **151** frente a diversos nucleófilos, con el objeto de mostrar la utilidad sintética de los mismos; de esta forma, nos hemos propuesto la preparación enantioespecífica de algunos derivados cabeza de puente, como 2-metilén-1-norbornanoles (**156**), *N*-(2-metilén-1-norbornil)acetamidas (**157**) y haluros de 2-metilén-1-norbornilo (**158**), que puedan resultar de interés como posibles precursores de otros derivados cabeza de puente norbornánicos.

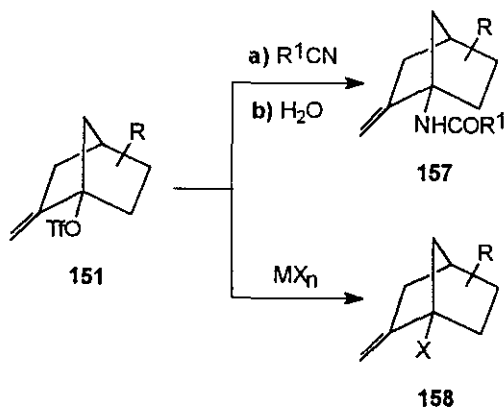
La síntesis enantioespecífica de 2-metilén-1-norbornanoles (**156**) debe realizarse de forma sencilla mediante el tratamiento de los correspondientes triflatos de 2-metilén-1-norbornilo homquirales (**151**), con LAH (hidruro de litio y aluminio), (esquema 53).



Esquema 53

Es de esperar que la elevada nucleofugacidad del grupo triflato (ver apartado 2.2.), permita la solvolisis de los triflatos de 2-metilén-1-norbornilo en nitrilos (**151**) (ver apartado 2.8.); esta solvolisis conduciría a la formación de las correspondientes *N*-(2-metilén-1-norbornil)acetamidas (**157**), (esquema 54).

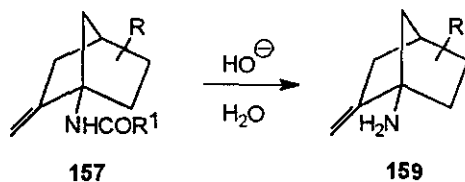
De manera análoga, la solvolisis de los triflatos **151** en disolventes apolares y en presencia de un haluro metálico (MX_n) como nucleófilo, conducirá a la formación enantioespecífica de los correspondiente haluros de 2-metilén-1-norbornilo^{27c} (**158**), (esquema 54).



Esquema 54

c) *Síntesis enantioespecífica de 1-norbornilaminas.*

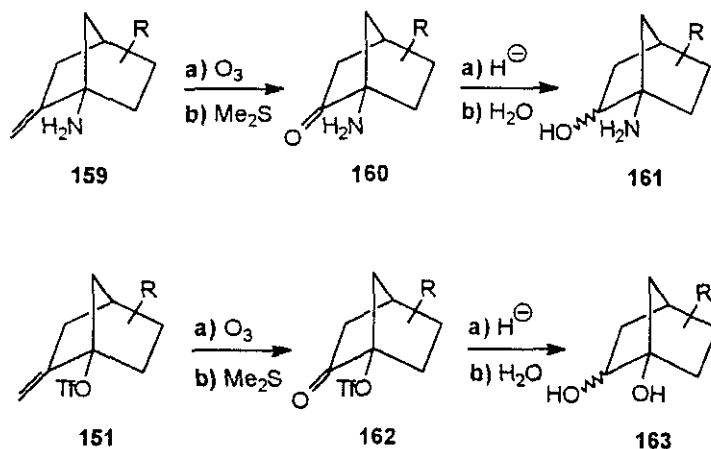
Puesto que las aminas cabeza de puente son productos de elevado interés biológico y la preparación de dichos productos no es sencilla (ver apartado 2.9.), nos hemos propuesto llevar a cabo la obtención de 2-metilén-1-norbornilaminas (**159**), interesantes precursores, a su vez, de otras 1-norbornilaminas de potencial utilidad quimioterapéutica. Es de esperar que dicha preparación se realice fácilmente mediante hidrólisis de las correspondientes *N*-(2-metilén-1-norbornil)acetamidas (**157**), (esquema 55).



Esquema 55

d) *Síntesis diastereoselectiva de 1-amino-2-norbornanoles y 1,2-norbornanodiolos.*

El gran interés que presentan los aminoalcoholes y dioles homquirales derivados del esqueleto norbornánico en síntesis asimétrica (ver apartado 2.7.), nos ha llevado a plantearnos el desarrollo de una ruta sintética que conduzca de forma sencilla y estereoselectiva a la obtención de 1-amino-2-norbornanoles (**161**) y 1,2-norbornanodiolos (**163**), cuyas propiedades como auxiliares e inductores quirales (especialmente como catalizadores quirales) es interesante estudiar. La ruta sintética que suponemos pueda conducir a la obtención de dichos compuestos **161** y **163** se encuentra resumida en el esquema 56.

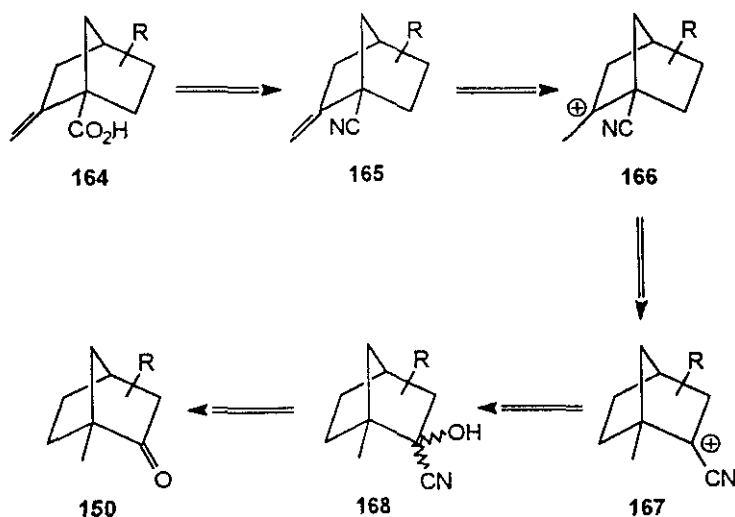


Esquema 56

e) *Síntesis enantioespecífica de ácidos 1-norbornanocarboxílicos.*

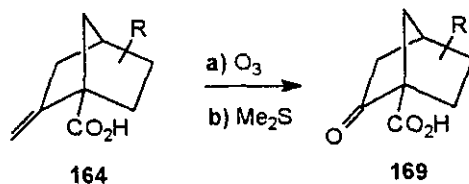
La extraordinaria facilidad con que ciertos carbocationes 1-metil-2-norbornílicos, desestabilizados por la presencia de sustituyentes atractores de electrones en la posición C2, experimentan la *transposición de Wagner-Meerwein* para conducir a cationes 2-metil-2-norbornílicos más estables (ver apartado 2.3., esquema 12), nos condujo a plantearnos el siguiente análisis retrosintético para la obtención de ácidos 2-metilén-1-norbornanocarboxílicos homquirales (**164**), (esquema 57), ácidos éstos

de gran utilidad (ver apartado 2.6.).



Esquema 57

Los ácidos 2-metilén-1-norbornanocarboxílicos (164) homoquirales serían precursores inmediatos de ácidos 2-oxo-1-norbornanocarboxílicos (ver apartado 2.6.) ópticamente activos (169), (esquema 58).



Esquema 58

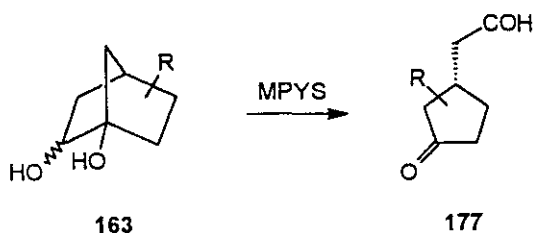
f) Síntesis enantioespecífica de derivados ciclopentánicos.

f.1. Fragmentación de Beckmann de 2-norbornanoximas 1-sustituidas.

La facilidad con que pueden sintetizarse de forma enantioespecífica derivados 2-metilén-1-norbornánicos (ver objetivos a, b, c y e), nos ha conducido a plantearnos la preparación de derivados 2-hidroxiimino-1-norbornánicos (171), con el objeto de

f.2. Ruptura oxidativa de 1,2-norbornanodioles.

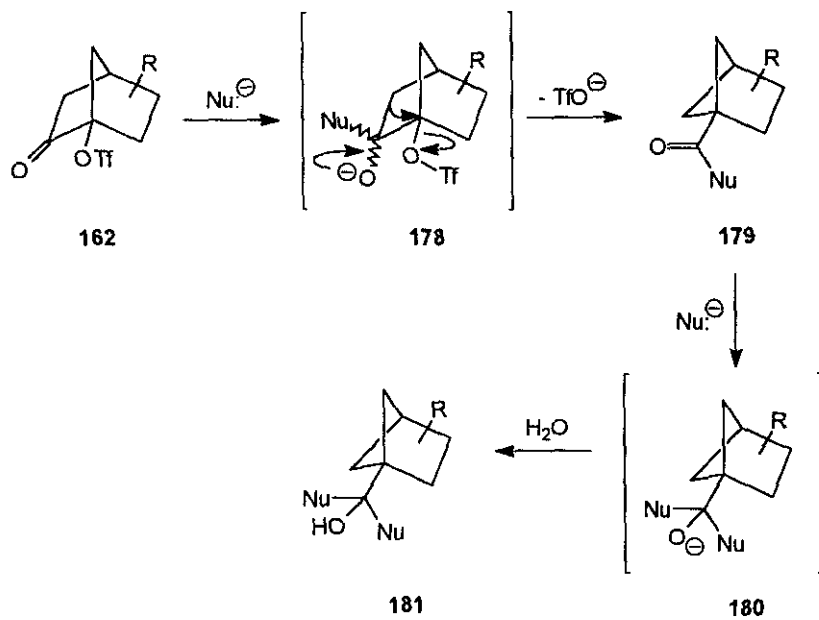
Es de prever que otra ruta alternativa y sencilla para obtener ciclopentanonas 3-sustituidas ópticamente activas, sea la ruptura oxidativa de los 1,2-norbornanodioles homoquirales **163** (ver objetivo d). De esta forma, nos proponemos ensayar la reacción de dichos dioles **163** con *meta*-peryodato sódico (MPYS), que debe conducir fácilmente a la obtención de 3-oxociclopentanoacetaldehidos (**177**) ópticamente activos, (esquema 61).



Esquema 61

g) Síntesis enantioespecífica de derivados cabeza de puente del biciclo-[2.2.1]hexano.

La sencillez con que pueden obtenerse triflatos de 2-oxo-1-norbornilo ópticamente activos (**162**) (ver esquema 56), unido a la facilidad con que dichos triflatos experimentan contracción de anillo promovida por base, en condiciones solvolíticas (ver apartado 2.5., esquemas 27 y 28), nos condujo a plantearnos la reacción de dichos triflatos **162** con nucleófilos fuertes (Nu⁻, por ejemplo reactivos de *Grignard*), con el objeto de comprobar si la adición de dichos nucleófilos al doble enlace carbono-oxígeno de **162**, daría lugar a la transposición del enlace C2-C3 del esqueleto norbornánico (esquema 62), que conduciría a la obtención de las cetonas **179** (o al alcohol **181** si existe exceso del nucleófilo en el medio de reacción), lo que constituiría un excelente método para la obtención enantioespecífica de derivados cabeza de puente del biciclo[2.1.1]hexano.

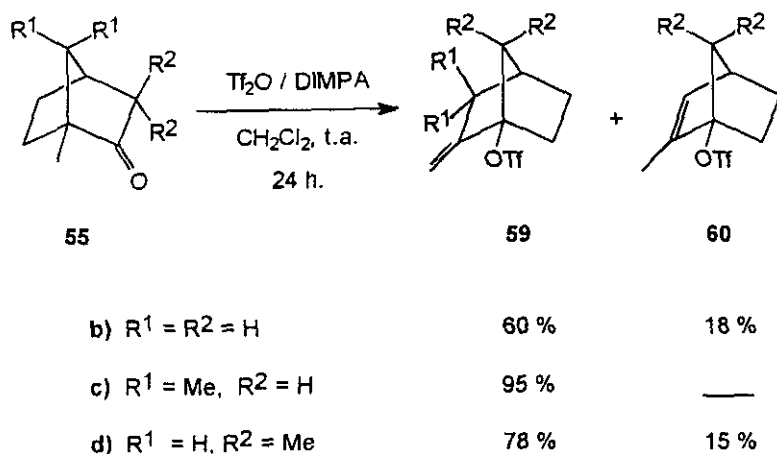


Esquema 62

4. Metodología y Discusión

4.1. REACCIÓN DE 1-METIL-2-NORBORNANONAS CON ANHÍDRIDO TRÍFLICO EN PRESENCIA DE UNA BASE NO-NUCLEÓFILA: SÍNTESIS ENANTIOESPECÍFICA DE TRIFLATOS DE 2-METILÉN-1-NORBORNILLO.

La reacción de diferentes 1-metil-2-norbornanonas, como (\pm)-1-metil-2-norbornanona (**55b**), (+)-(1*R*)-1,7,7-trimetil-2-norbornanona (alcanfor) (**55c**) y (-)-(1*R*)-1,3,3-trimetil-2-norbornanona (fencona) (**55d**), con anhídrido triflórico, en presencia de DIMPA (*N,N*-diisobutil-2,4-dimetil-3-pentilamina) como base no-nucleófila tamponante, conduce a los correspondientes triflatos de 2-metilén-1-norbornilo **59b-d**; las condiciones de reacción, así como los rendimientos obtenidos, se muestran en el esquema 63.

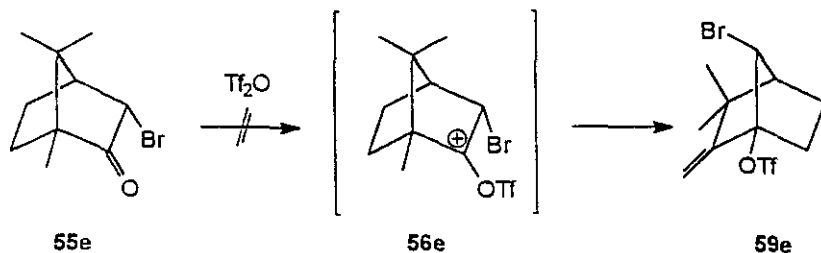


Esquema 63

La reacción transcurre a través de la formación de los correspondientes cationes trifilioxycarbenio **56b-d** y posterior *transposición de Wagner-Meerwein* (ver apartado 2.3.). El uso de DIMPA como base no-nucleófila, en vez de carbonato sódico³⁴ⁱ, conduce a una mejora de los rendimientos, así como a un aumento de la proporción **59/60**; además, favorece la velocidad de la reacción de eliminación frente a la de *transposición de Nametkin*, transposición que puede producirse en el caso de la reacción de **55c** con anhídrido triflórico. De esta manera se consigue que la formación de triflato de 2,2-dimetil-3-metilén-1-norbornilo (**61c**) sea prácticamente nula (ver

apartado 2.3., esquema 12). Estos mismos resultados pueden conseguirse con el uso de DTBMP³⁴ⁱ (2,6-di-*tert*-butil-4-metilpiridina), base frecuentemente utilizada en síntesis de triflatos¹¹¹; sin embargo, el elevado precio de esta última hizo que nos decántaramos hacia el uso de la más barata DIMPA.

El tratamiento de (+)-(1*R*,2*S*)-3-bromo-1,7,7-trimetil-2-norbornanona (3-*endo*-bromoalcanfor) (**55e**) con anhídrido triflico en las mismas condiciones estudiadas para el caso de las 1-metil-2-norbornanonas **55b-d**, no conduce a la formación del correspondiente triflato de 2-metilén-1-norbornilo **59e**, recuperándose totalmente el producto de partida (esquema 64). Esto puede explicarse bien por la mayor inestabilidad del catión trifiloxicarbenio α -bromado **56e** debido al efecto -I del bromo, o bien al impedimento estérico que ejerce dicho átomo de bromo al ataque electrófilo del anhídrido triflico (esquema 64).



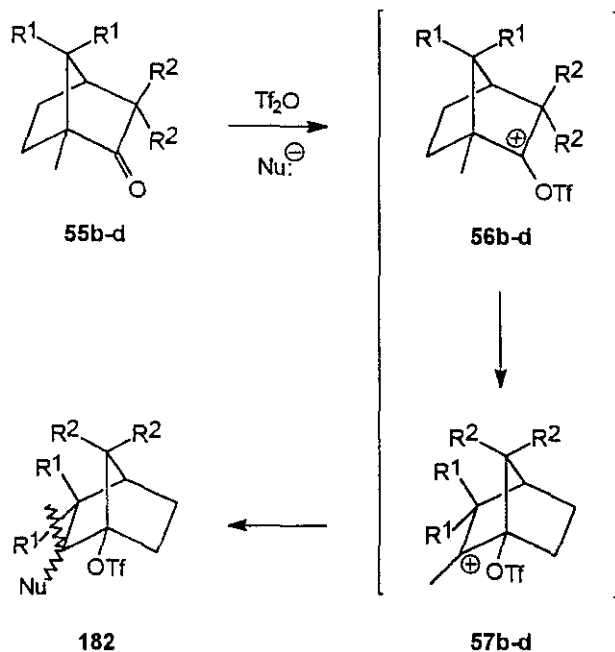
Esquema 64

4.2. ISOMERIZACIÓN DE TRIFLATOS DE 2-METIL-1-NORBORNENILO.

La anteriormente comentada reacción de formación de triflatos de 2-metilén-1-norbornilo (**59b-d**), a partir de las correspondientes 1-metil-2-norbornanonas (**55b-d**), posee un elevado interés sintético, puesto que constituye un método sencillo para la obtención de triflatos cabeza de puente derivados del norbornano (ver apartados 2.1. y 2.3.). Sin embargo, como puede observarse en el esquema 49, en el caso de la reacción de las cetonas **55b** y **55d**, los triflatos de 2-metilén-1-norbornilo (**59b** y **59d**) aparecen impurificados con el correspondiente triflato resultante de la eliminación

Una vez estudiado el comportamiento de las 1-metil-2-norbornanonas **55b-d**, con anhídrido trifílico en presencia de una base no-nucleófila (ver apartado 4.1.), y debido al elevado interés que muestra la preparación de triflatos cabeza de puente

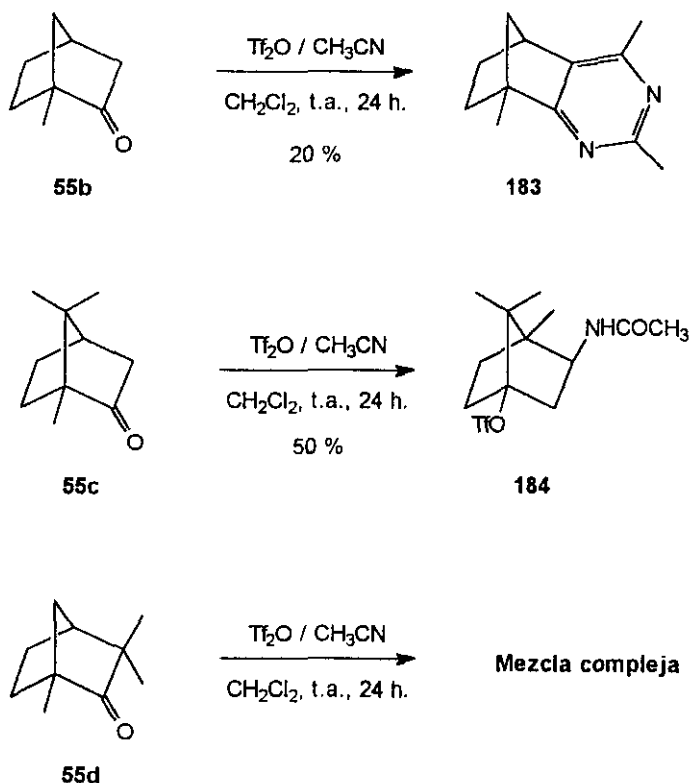
norbornánicos (ver apartado 2.3.), consideramos de interés realizar esta misma reacción sustituyendo dicha base por un nucleófilo, con el objeto de poder capturar el catión **57**, y generar así el correspondiente triflato cabeza de puente **182**, sustituido en la posición C2 por dicho nucleófilo, (esquema 66).



Esquema 66

Los diferentes estudios realizados con cetonas enolizables, consistentes en el tratamiento de las mismas con anhídrido triflico en presencia de nitrilos (ver apartado 2.8.), nos condujo a la elección del acetonitrilo como nucleófilo adecuado para llevar a cabo nuestros ensayos.

De esta forma, se realizó el estudio de la reacción de las 1-metil-2-norbornanonas **55c-d**, con anhídrido triflico en presencia de dicho nitrilo. Las condiciones de reacción, junto con los productos principales obtenidos, se muestran en el esquema 67.

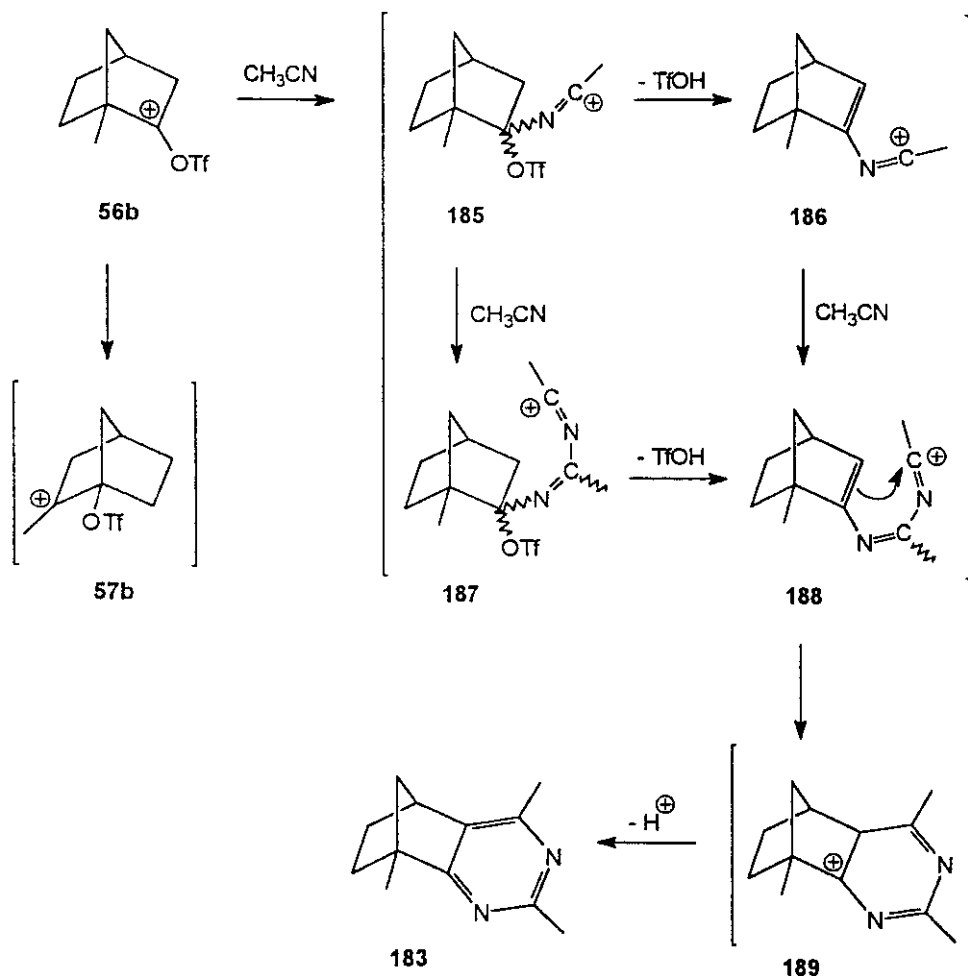


Esquema 67

Como puede observarse en el esquema anterior, la reacción de (\pm) -1-metil-2-norbornanona (**55b**) con anhídrido trifílico y acetonitrilo, en las condiciones indicadas, conduce a la formación del derivado pirimidínico **183**, aunque con bajo rendimiento. La formación de esta pirimidina derivada del norbornano puede explicarse fácilmente mediante el mecanismo de reacción indicado en el esquema 68.

La captura del catión trifililoxicarbenio **56b** por el acetonitrilo, para formar la sal de nitrilio **185**, debe ser más rápida que la *transposición de Wagner-Meerwein* para generar el carbocatión **57b**, puesto que no se detectan productos resultantes de dicha transposición, (esquema 68). La sal de nitrilio **185** vuelve a experimentar el ataque de una segunda molécula de acetonitrilo y eliminación de ácido trifílico para generar el intermedio catiónico **188**; la ciclación intramolecular de dicho intermedio

da lugar a **189**, que se aromatiza con facilidad, mediante eliminación protónica, conduciendo al producto de reacción **183**, (esquema 68).



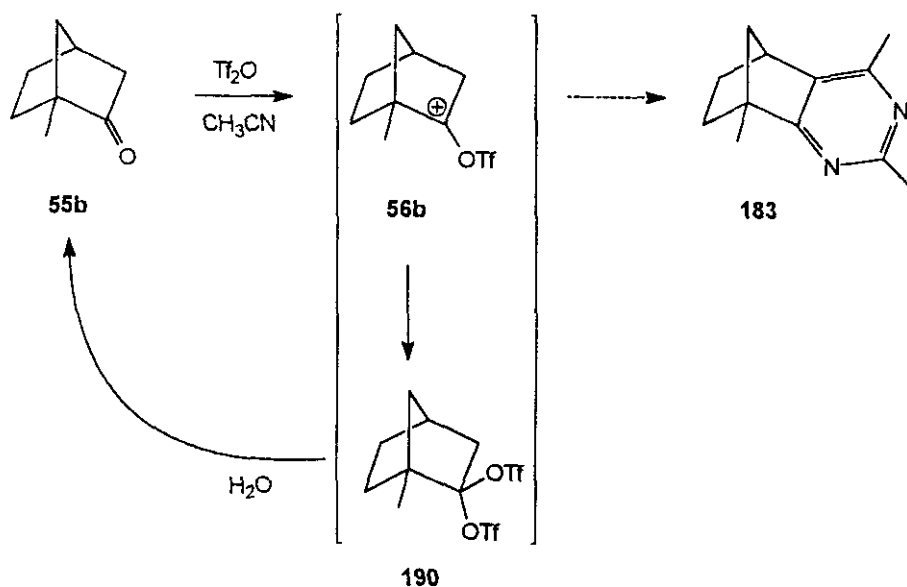
Esquema 68

La formación de derivados pirimidínicos constituye la vía principal (prácticamente única) en la reacción de cetonas fácilmente enolizables con anhídrido triflico en presencia de nitrilos¹⁰² (ver apartado 2.8., esquemas 47 y 48); sin embargo, esta es la primera vez que se aísla un producto de este tipo a partir de una cetona difícilmente enolizable¹¹², como la 1-metil-2-norbornanona (**55b**).

En la reacción de **55b** con anhídrido triflico y acetonitrilo, también se observó

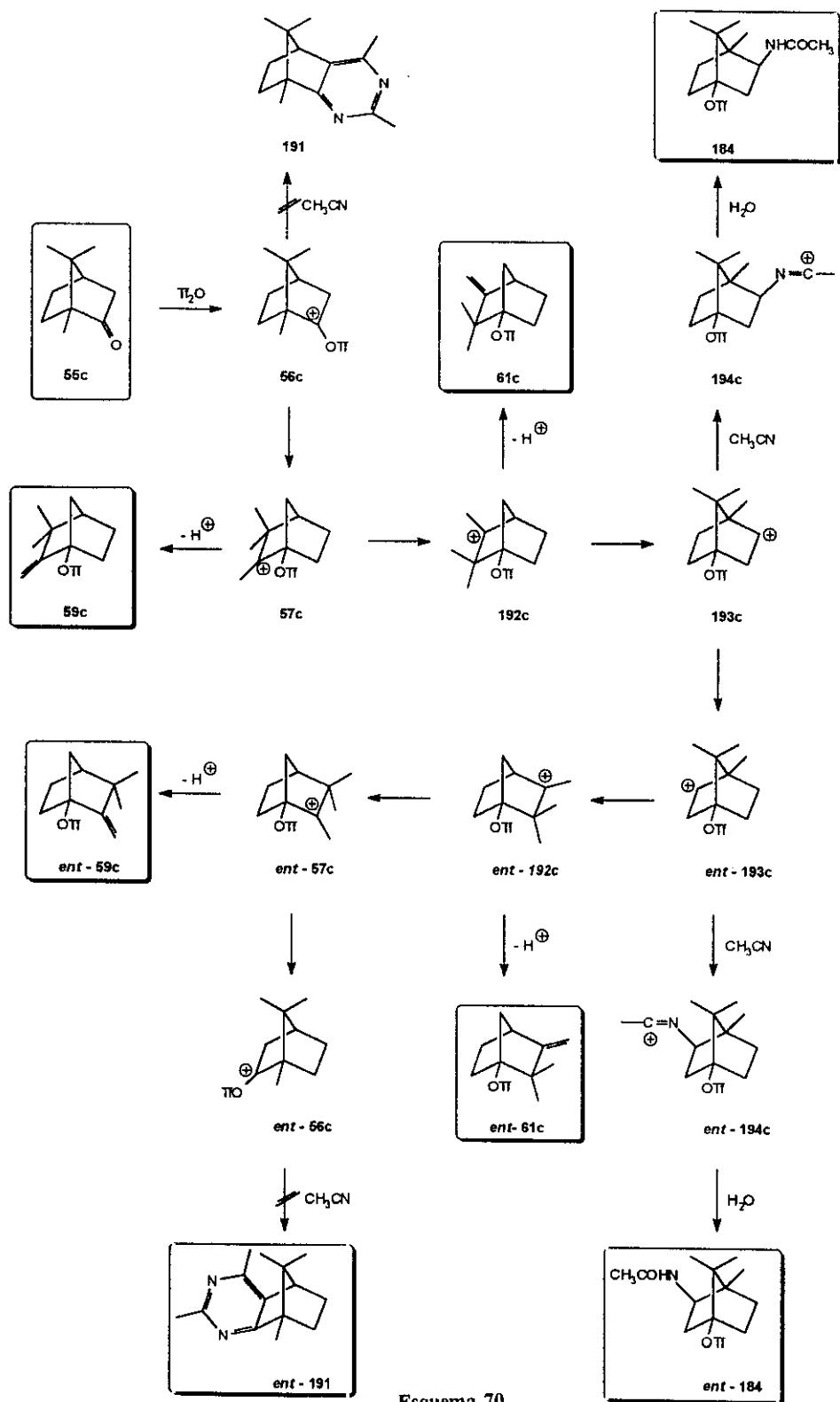
que la conversión de dicha norbornanona no era cuantitativa; además se comprobó, mediante espectroscopía infrarroja, que la proporción de cetona que quedaba sin reaccionar se mantenía constante en la mezcla de reacción, aún forzando las condiciones (adición de mayor cantidad de anhídrido triflico y acetonitrilo, e incluso calentando la mezcla reaccionante a reflujo del disolvente).

El bajo rendimiento obtenido en el derivado pirimidínico **183**, así como la no-evolución de la 1-metil-2-norbornanona de partida (**55b**), puede explicarse si suponemos la formación del *gem*-bistriflato^{34f} **190** en el medio de reacción. Este compuesto no evolucionaría a la formación de pirimidina y en la hidrólisis final de la reacción revertiría a la cetona de partida, (esquema 69).



Esquema 69

De forma diferente, la reacción de (+)-(1*R*)-1,7,7-trimetil-2-norbornanona (**55c**) con anhídrido triflico y acetonitrilo, en las condiciones estudiadas (esquema 67), no conduce a la obtención del correspondiente derivado pirimidínico **191**, análogo a **183**, sino al triflato de 3-*exo*-acetamido-1-norbornilo **184** (ver esquema 67).



Esquema 70

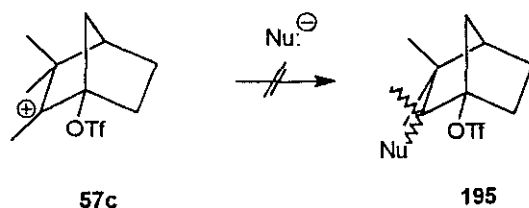
En este caso la captura del catión trifiloxicarbenio **56c** por parte del acetonitrilo debe ser más lenta que la *transposición de Wagner-Meerwein* de dicho catión (**56c** a **57c**). Esto probablemente esté favorecido por la reacciones de transposición en cadena que origina el carbocatión 2,3,3-trimetil-2-norbornílico **57c**, (esquema 70), para dar lugar al catión intermedio **193c**; este intermedio **193c** es capturado por el nucleófilo para generar la sal de nitrilio **194c**, precursora inmediata del producto de reacción (**184**), (esquema 70). La captura por parte del nucleófilo (acetonitrilo) debe producirse por la cara *exo* del sistema norbornánico, como es de esperar para este tipo de carbocaciones 2-norbornílicos como **193c**^{13g}, en los que existe una estabilización de la carga por asistencia electrónica de enlaces sigma.

Puesto que se ha partido de una cetona ópticamente pura (**55c**), podría darse la posibilidad de que el triflato **184** se hubiera obtenido de forma enantioespecífica; sin embargo, la transposición de hidruro C2-C7 en el carbocatión intermedio **193c**, en las condiciones de reacción utilizadas por nosotros, debe ser más rápida que la captura de **193c** por parte del nucleófilo, por lo que **184** se obtiene en forma de mezcla racémica.

Junto con el triflato de captura **184** se obtienen los correspondientes productos de eliminación **59c** y **61c** (esquema 70), también en forma de mezcla racémica, con un rendimiento de un 15 % y un 29 % respectivamente.

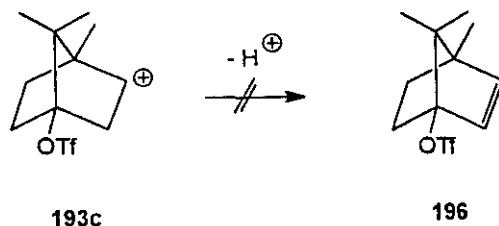
Es curiosa la observación de que sólo se obtienen productos de eliminación resultantes de los cationes **57c** y **192c** (ver esquema 70) y no de captura de los mismos por parte del nucleófilo; de forma contraria, sólo se observan productos de captura al catión **193c** y no de eliminación protónica de dicho carbocatión. Esta diferencia puede explicarse fácilmente mediante factores estéricos: en efecto, la α -eliminación de un protón metílico en **57c**, está favorecida frente a la captura de dicho carbocatión terciario 2-norbornílico por parte de nucleófilo, que además conduciría a un derivado norbornánico 1,2,2,3,3-pentasustituído (**195**) (esquema 71), en el que los sustituyentes colocados en las posiciones C2 y C3 estarían enfrentados, produciéndose un gran impedimento estérico con el consiguiente aumento de la tensión molecular de dicho compuesto bicíclico; lo mismo se puede decir para la captura del

carbocatión **192c**, (ver esquema 70).



Esquema 71

Por otra parte, la α -eliminación de un protón en **193c**, estaría desfavorecida estéricamente, a la vez que produciría un doble enlace carbono-carbono endocíclico para dar lugar a la formación del triflato de 1-norbornenilo **196**, este doble enlace carbono-carbono originaría un aumento considerable de la tensión angular en el sistema bicíclico, (esquema 72).

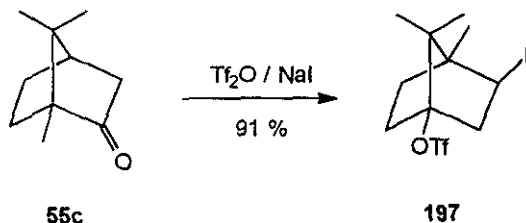


Esquema 72

La secuencia de transposiciones en cadena que experimentan con facilidad los carbocationes 2,3,3-trimetil-2-norbornílicos, como **57c** (esquema 70), ha sido puesta de manifiesto por otros autores¹¹³ al estudiar las transposiciones que tienen lugar cuando se tratan diferentes derivados 3,3-dimetil-2-metilennorbornánicos 1-sustituídos (análogos a **59c**) en medio ácido y en presencia de un nucleófilo. Estas transposiciones conducen a la obtención de diferentes derivados 4,7,7-trimetilnorbornánicos 1,3-disustituídos (análogos a **184**), alguno de ellos de interés sintético^{113g}. Sin embargo, y hasta la fecha, éste es el primer método descrito para la obtención de este tipo de derivados en un solo paso a partir de 1,7,7-trimetil-2-norbornanona (**55c**, alcanfor), con la ventaja adicional de obtener productos que se encuentran funciona-

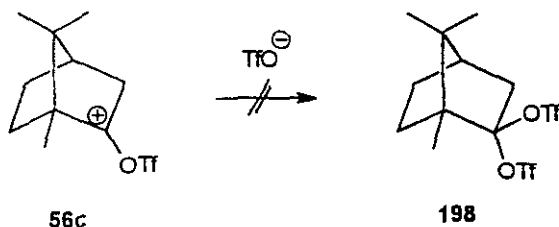
lizados en posición C1 por un grupo triflato, grupo que puede sustituirse con relativa facilidad por otros (ver apartado 2.1.); adicionalmente, la diferente sustitución en la posición C3 puede conseguirse variando el nucleófilo presente en el medio de reacción.

La importancia de este tipo de productos, análogos a **184** (esquema 67), nos llevó a ensayar la reacción de **55c** con anhídrido triflico y un nucleófilo más fuerte que el acetonitrilo, con objeto de favorecer la captura de los cationes **193c** frente a los procesos de eliminación, (ver esquema 70); de esta forma, se eligió como nucleófilo el yoduro sódico, comprobándose que solamente se obtenía el producto **197** resultante del ataque del nucleófilo al carbocatión **193c**, (esquema 73).



Esquema 73

La reacción de 1,7,7-trimetil-2-norbornanona (**55c**) con anhídrido triflico en presencia de un nucleófilo, y a diferencia de la reacción de 1-metil-2-norbornanona (**55b**) en análogas condiciones, tiene lugar con conversión prácticamente cuantitativa de la cetona de partida. Esta diferencia de comportamiento es atribuible a que en este caso no está favorecida la formación del *gem*-bistriflato **198**, análogo a **190** (ver esquema 69), debido probablemente a factores de tipo estérico, ejercidos por el grupo *gem*-dimetilo de la posición C7 del esqueleto norbornánico, (esquema 74).



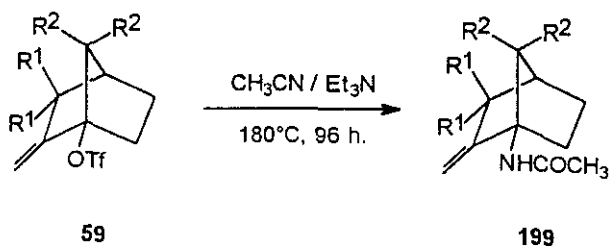
Esquema 74

Por último, la reacción de 1,3,3-trimetil-2-norbornanona (**55d**) con anhídrido trifílico y acetonitrilo, en las condiciones estudiadas (esquema 67), conduce a una mezcla compleja de productos de reacción, de la que no pudo aislarse ni identificarse ningún compuesto.

4.4. REACCIÓN DE TRIFLATOS DE 2-METILÉN-1-NORBORNILO CON NUCLEÓFILOS: SÍNTESIS ENANTIOESPECÍFICA DE DERIVADOS 2-METILÉN-1-NORBORNÁNICOS.

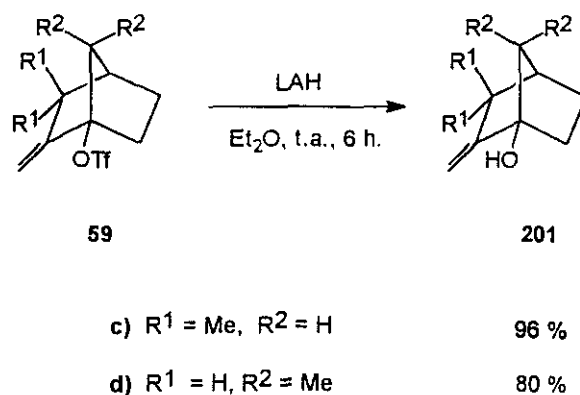
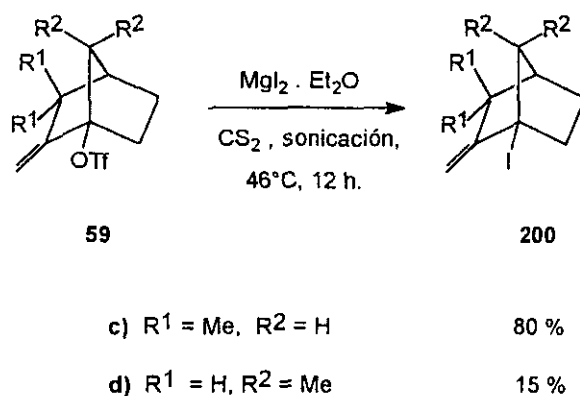
Se ha llevado a cabo por reacción de diferentes triflatos de 2-metilén-1-norbornilo, como triflato de (\pm)-2-metilén-1-norbornilo (**59b**), triflato de (-)-(1*R*)-3,3-dimetil-2-metilén-1-norbornilo (**59c**) y triflato de (+)-(1*S*)-7,7-dimetil-2-metilén-1-norbornilo (**59d**), con diferentes nucleófilos como acetonitrilo, haluros de magnesio o LAH (hidruro de litio y aluminio), en las condiciones, que junto con los rendimientos obtenidos, se muestran en el esquema 75.

Como puede observarse en dicho esquema, la reacción de los triflatos de 2-metilén-1-norbornilo **59b-d** con acetonitrilo, en las condiciones indicadas, conduce a la formación de las correspondientes *N*-(2-metilén-1-norbornil)acetamidas (**199b-d**) con buenos rendimientos; junto con las acetamidas (**199b-d**) se obtiene una pequeña



b) $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$	75 %
c) $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{H}$	74 %
d) $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Me}$	76 %

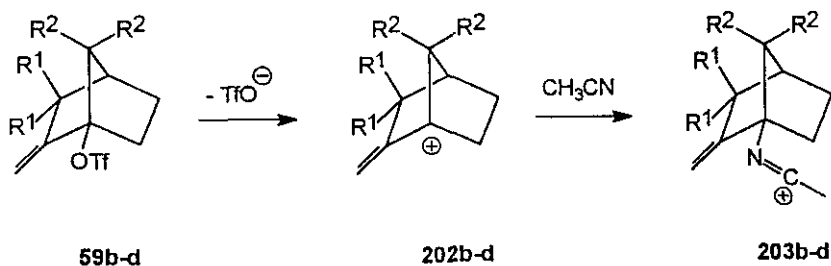
Continuación del esquema 75.



Esquema 75

cantidad (10 - 12 %) del correspondiente 2-metilén-1-norbornanol (**201b-d**). Esta reacción puede considerarse una variante de la de *Ritter*⁹⁴ (ver apartado 2.8., esquemas 40 y 41), transcurriendo mediante un proceso de tipo $\text{S}_{\text{N}}1$ con salida del grupo trifliloxilo, como triflato, para generar el catión cabeza de puente **202b-d**, el cual es capturado por el nitrilo formando la sal de nitrilio **203b-d**, precursora inmediata por hidrólisis de la correspondiente acetamida **199b-d**, (esquema 76); la formación de los alcoholes cabeza de puente **201b-d** (productos secundarios de esta reacción), es consecuencia de la fisión del enlace oxígeno-azufre por parte del

nucleófilo^{28a}.



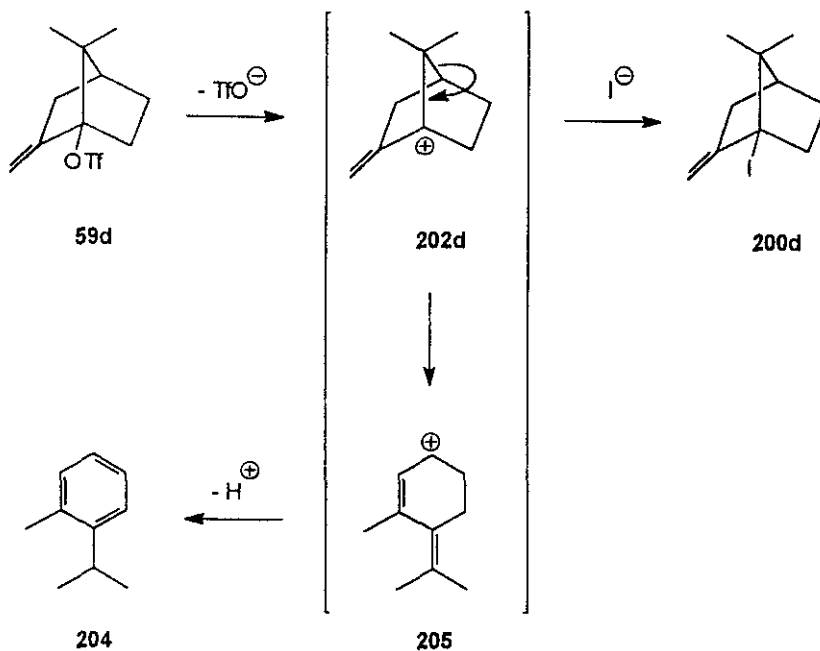
Esquema 76

La síntesis de los haluros cabeza de puente **200c-d** se produce de forma análoga mediante captura del correspondiente carbocatión cabeza de puente **202c-d** (esquema 76) por parte del yoduro. Es comentable la necesidad del complejo eterato del haluro de magnesio ($\text{MgI}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) para que la reacción tenga lugar; probablemente este complejo facilite la coordinación del magnesio al grupo triflato^{27e}, aumentando la capacidad nucleófuga del mismo, así como la mayor solubilidad del haluro en el disolvente (CS_2).

Cuando se intentó llevar a cabo la reacción de halogenación con el triflato de 7,7-dimetil-2-metilén-1-norbornilo **59d**, en las condiciones estudiadas, se observó que sólo se obtenía un rendimiento del 15 % en el derivado yodado deseado (**200d**), apareciendo una gran cantidad de producto polimérico junto con cantidades variables de 2-metil-1-isopropilbenceno (**204**). Esta diferencia de comportamiento es debida, probablemente, a que en las condiciones de reacción debe favorecerse la ruptura del enlace C1-C7 en el carbocatión **202d** (esta hipótesis se encuentra afianzada por la detección del producto **204**), dando lugar al intermedio **205**, que puede aromatizarse con facilidad mediante desprotonación e isomerización de dobles enlaces carbono-carbono, (esquema 77).

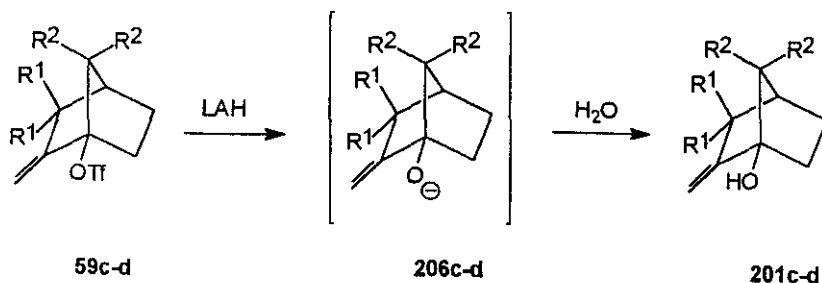
La síntesis de derivados halogenados, y especialmente yodados, en la posición cabeza de puente del esqueleto norbornánico presenta un considerable interés teórico, en cuanto al estudio de la estructura y reactividad de los radicales libres cabeza de puente se refiere, ya que dichos intermediarios pueden obtenerse con facilidad a partir

de estos derivados¹¹⁴. Los radicales libres cabeza de puente del esqueleto norbornánico, al igual que los carbocationes cabeza de puente de dicho sistema bicíclico, presentan unas características peculiares, derivadas de su estructura no plana, la cual viene fijada por la elevada tensión angular del sistema norbornánico.



Esquema 77

Por último, la reacción de los triflatos **59c** y **59d**, con nucleófilos fuertes como el LAH, conduce a la formación de los correspondientes alcoholes cabeza de puente^{27e} **201c-d** (esquema 75).

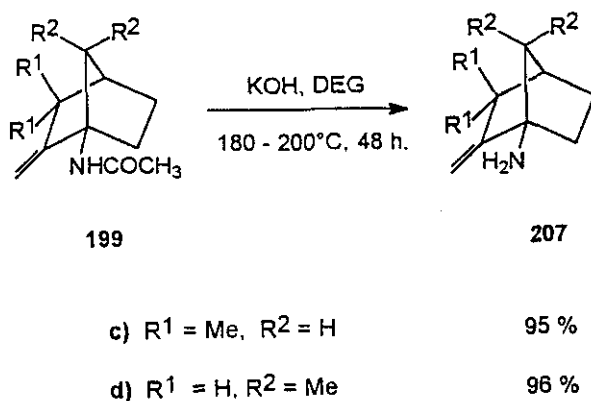


Esquema 78

Esta reacción transcurre mediante ruptura del enlace oxígeno-azufre^{28a}, que conduce a la formación del alcóxido **206c-d**, precursor inmediato del correspondiente alcohol, (esquema 78).

4.5. SÍNTESIS ENANTIOESPECÍFICA DE 2-METILÉN-1-NORBORNILAMINAS.

La hidrólisis en medio básico de diferentes *N*-(2-metilén-1-norbornil)acetamidas, como (+)-(1*R*)-(3,3-dimetil-2-metilén-1-norbornil)acetamida (**199c**) y (+)-(1*R*)-(7,7-dimetil-2-metilén-1-norbornil)acetamida (**199d**), conduce de forma enantioespecífica a las correspondientes 2-metilén-1-norbornilaminas **207c-d**, en las condiciones, que junto con los rendimientos obtenidos, se muestran en el esquema 79.

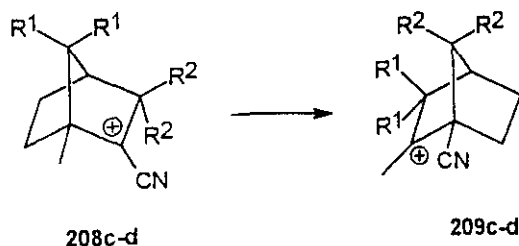


Esquema 79

4.6. TRANSPOSICIÓN DE WAGNER-MEERWEIN DE CATIONES 2-CIANO-1-METIL-2-NORBORNÍLICOS: SÍNTESIS ENANTIOESPECÍFICA DE 2-METILÉN-1-NORBORNANOCARBONITRILOS.

La facilidad que presentan ciertos carbocationes 1-metil-2-norbornílicos, desestabilizados por la presencia de un sustituyente atractor de electrones en posición C2,

para experimentar procesos de *transposición de Wagner-Meerwein* conducentes a carbocationes más estables (como los carbocationes 1-metil-2-trifiloxi-2-norbornílicos **56b-d**), que se transponen a carbocationes 2-metil-1-trifiloxi-2-norbornílicos (**57b-d**), (ver apartado 2.3., esquema 12), nos hizo pensar en la posibilidad de utilizar dicha transposición para la obtención de nitrilos cabeza de puente, a partir de cationes 2-ciano-1-metil-2-norbornílicos (**208c-d**), (esquema 80).



Esquema 80

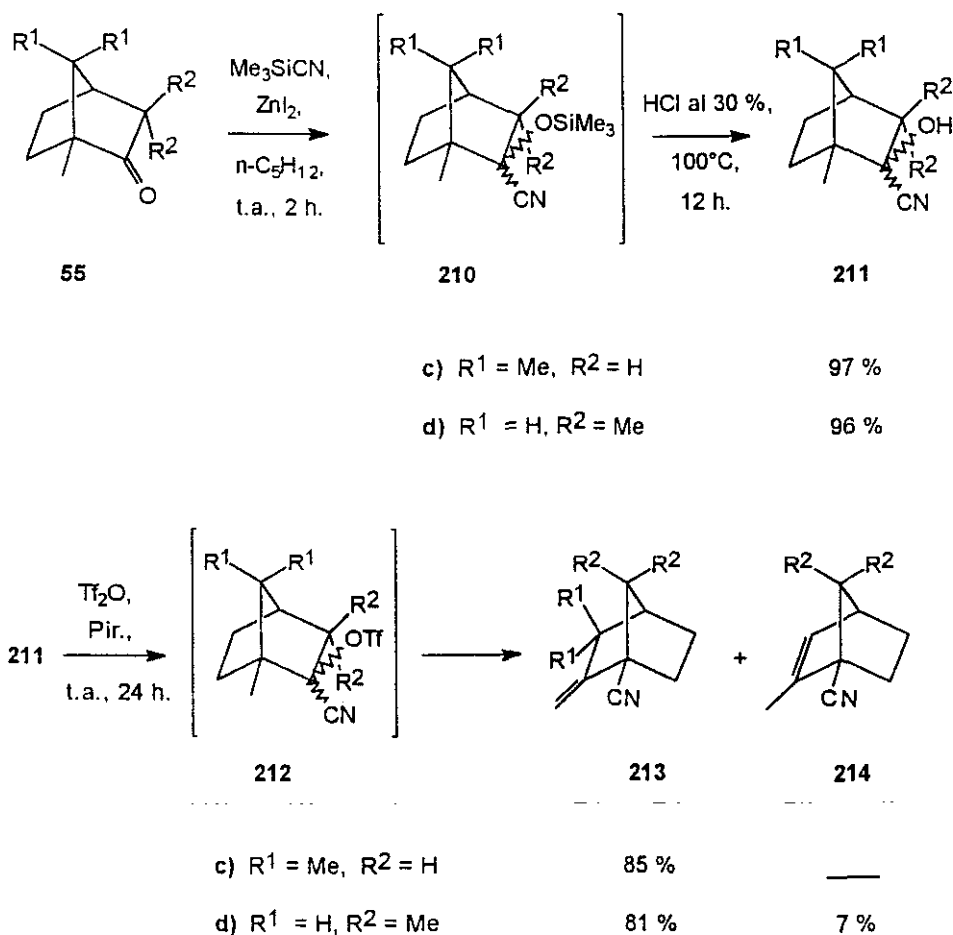
Para conseguir ésto se ha seguido el siguiente esquema sintético:

- a) Preparación de 2-hidroxi-2-norbornanocarbonitrilos (**211c** y **211d**), a partir de las correspondientes 1-metil-2-norbornanonas (**55c** y **55d**), síntesis que se ha llevado a cabo siguiendo un procedimiento usual¹¹⁵, consistente en la reacción de dichas cetonas con cianuro de trimetilsililo y posterior hidrólisis en medio ácido del correspondiente cianotrimetilsilil derivado (**210c-d**).
- b) Tratamiento del 2-hidroxi-2-norbornanocarbonitrilo **211c-d** con anhídrido trifílico en piridina.

Las condiciones de reacción, junto con los rendimientos obtenidos, se muestran en el esquema 81.

La reacción de **211c-d** con anhídrido trifílico y piridina debe transcurrir con formación de los correspondientes triflatos de 1-metil-2-ciano-2-norbornilo **212c-d**, los cuales no han podido ser aislados, ya que eliminan el grupo triflato muy

fácilmente, gracias a su gran nucleofugacidad, para generar el carbocatión 2-ciano-2-norbornílico **208c-d** (esquema 80), el cual experimenta la *transposición de Wagner-Meerwein* formando el correspondiente carbocatión **209c-d**, precursor inmediato de los 1-norbornanocarbonitrilos **213c-d** y **214c-d**, por eliminación en α de un protón (esquemas 80 y 81).

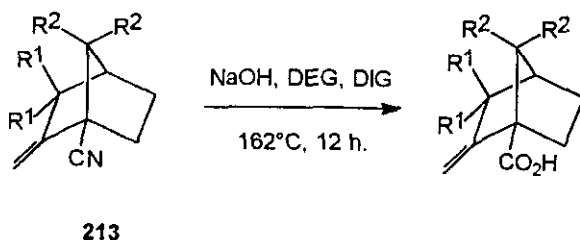


Esquema 81

4.7. SÍNTESIS ENANTIOESPECÍFICA DE ÁCIDOS 2-METILÉN-1-NOR-BORNANOCARBOXÍLICOS.

Se ha llevado a cabo por hidrólisis básica de los correspondientes 2-metilén-1-

norbornanocarbonitrilos, como (+)-(1*R*)-3,3-dimetil-2-metilén-1-norbornanocarbonitrilo (**213c**) y (+)-(1*S*)-7,7-dimetil-2-metilén-1-norbornanocarbonitrilo (**213d**), en las condiciones que, junto con los rendimientos obtenidos, se muestran en el esquema 82.



c) $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}$	95 %	51
d) $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Me}$	96 %	95

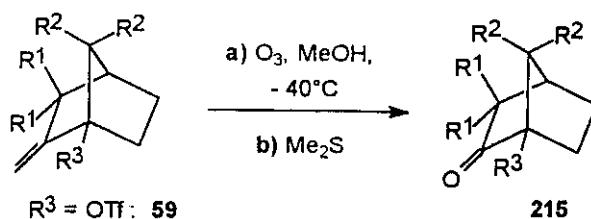
Esquema 82

La adición de DIG (diglime) a la mezcla de hidróxido sódico y DEG (dietilenglicol), es necesaria para conseguir solubilizar el correspondiente nitrilo de partida (**213c-d**), ya que cuando esto no ocurre se producen pérdidas de dicho producto por sublimación. En este caso no es posible la hidrólisis de los nitrilos en medio ácido, ya que la facilidad de protonación del doble enlace exocíclico tenso¹¹³, puede dar lugar a procesos de transposición, análogos a los comentados en el esquema 70, con la consiguiente racemización.

El valor de $[\alpha]_D$ obtenido para el ácido (+)-(1*R*)-3,3-dimetil-2-metilén-1-norbornanocarboxílico (**95**) coincide con el descrito en la bibliografía¹¹⁶. Este hecho constituye una prueba de la enantioespecificidad de los pasos intermedios empleados en la síntesis de dicho ácido: a) síntesis de 2-metilén-1-norbornanocarbonitrilos a partir de 1-metil-2-norbornanonas comerciales homoquirales (apartado 4.6.), y b) hidrólisis de dichos nitrilos (este apartado).

4.8. OZONOLISIS DE DERIVADOS 2-METILÉN-1-NORBORNÁNICOS: SÍNTESIS DE 2-NORBORNANONAS 1-SUSTITUIDAS.

Se ha llevado a cabo por ozonolisis¹¹⁷ de diferentes derivados 2-metilén-1-norbornánicos, como triflato de (\pm)-2-metilén-1-norbornilo (**59b**), triflato de (-)-(1*R*)-3,3-dimetil-2-metilén-1-norbornilo (**59c**), triflato de (+)-(1*S*)-7,7-dimetil-2-metilén-1-norbornilo (**59d**), (\pm)-*N*-(2-metilén-1-norbornil)acetamida (**199a**), (+)-(1*R*)-*N*-(3,3-dimetil-2-metilén-1-norbornil)acetamida (**199c**), (+)-(1*S*)-*N*-(7,7-dimetil-2-metilén-1-norbornil)acetamida (**199d**), yoduro de (-)-(1*R*)-3,3-dimetil-2-metilén-1-norbornilo (**200c**), (+)-(1*R*)-3,3-dimetil-2-metilén-1-norbornanocarbonitrilo (**213c**), (+)-(1*S*)-7,7-dimetil-2-metilén-1-norbornanocarbonitrilo (**213d**), ácido (+)-(1*R*)-3,3-dimetil-2-metilén-1-norbornanocarboxílico (**51**), ácido (+)-(1*S*)-7,7-dimetil-2-metilén-1-norbornanocarboxílico (**95**), cloruro de (+)-(1*R*)-3,3-dimetil-2-metilén-1-norbornilamonio (**214c**) y cloruro de (+)-(1*S*)-7,7-dimetil-2-metilén-1-norbornilamonio (**214d**). Las condiciones de reacción, así como los rendimientos obtenidos, se muestran en el esquema 83.



b) $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ 92 %

c) $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{H}$ 98 %

d) $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Me}$ 97 %

$\text{R}^3 = \text{NHCOCH}_3 : \mathbf{199}$ **216**

b) $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ 81 %

c) $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{H}$ 79 %

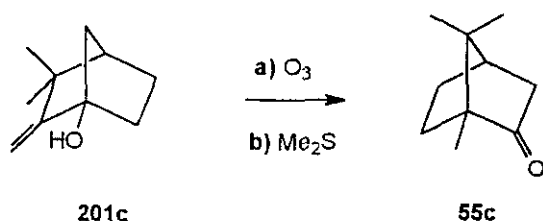
d) $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Me}$ 77 %

Continuación del esquema 83.

$R^3 = I$: 200	217
c) $R^1 = Me, R^2 = H$	93 %
$R^3 = CN$: 213	218
c) $R^1 = Me, R^2 = H$	89 %
d) $R^1 = H, R^2 = Me$	90 %
$R^3 = CO_2H$	
c) $R^1 = Me, R^2 = H$: 51	89 % 106
d) $R^1 = H, R^2 = Me$: 95	mezcla compleja
$R^3 = NH_3Cl$: 214	$R^3 = NH_2$: 219
c) $R^1 = Me, R^2 = H$	79 %
d) $R^1 = H, R^2 = Me$	84 %

Esquema 83

Como puede observarse en el esquema 83, la síntesis de las 1-amino-2-norbornanonas, **219c** y **219d**, no se ha llevado a cabo por ozonolisis directa de las correspondientes 2-metilen-1-norbornilaminas **207c-d** (ver esquema 79), debido a que dichas aminas primarias pueden oxidarse con gran facilidad en las condiciones de reacción¹¹⁸; por otro lado es conocido que la ozonolisis de derivados 2-metilén-1-norbornánicos, sustituidos en posición C1 con sustituyentes que donan electrones con facilidad (como los grupos hidroxilo o amino)¹¹⁹, transcurre con *transposición de Wagner-Meerwein* dando lugar a las correspondientes 2-norbornanonas; un ejemplo lo constituye la ozonolisis de **201c** que conduce a alcanfor, (esquema 84).



Esquema 84

Cuando se pretende llevar a cabo la ozonolisis del ácido 7,7-dimetil-2-metilén-1-norbornanocarboxílico **95**, se obtiene una mezcla compleja de productos (entre ellos varios ácidos carboxílicos), de la que no fue posible aislar el correspondiente ácido 7,7-dimetil-2-oxo-1-norbornanocarboxílico **40** (ácido cetopínico), (ver esquema 83).

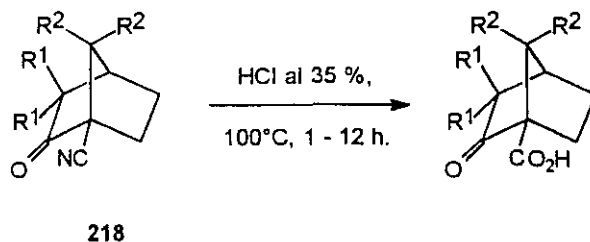
La importancia del ácido cetopínico (**40**) (ver apartado 2.6.) nos llevó a ensayar la ozonolisis de **95** en diferentes condiciones, controlando el caudal de ozono, así como la temperatura y el tiempo de reacción, para evitar reacciones secundarias (posteriores). Sin embargo, en todos los ensayos llevados a cabo, aún en aquellos realizados a conversiones parciales del ácido 2-metilén-1-norbornanocarboxílico de partida (**95**), se obtuvo una mezcla compleja de productos de reacción, de la que no pudo aislarse el ácido 2-oxo-1-norbornanocarboxílico **40** deseado. Por último, se intentó la obtención del ácido cetopínico (**40**), mediante oxidación del doble enlace carbono-carbono de **95** con permanganato potásico y *meta*-periyodato sódico^{120,121}. Desgraciadamente el resultado fue análogo al obtenido en la ozonolisis, generándose una mezcla compleja de productos de reacción.

Los valores de $[\alpha]_D$ para (1*R*)-7,7-dimetil-1-amino-2-norbornanona (**219d**) y para (1*R*)-3,3-dimetil-1-yodo-2-norbornanona (**217c**) coinciden con los descritos en la bibliografía^{26d,140b}, (lo mismo ocurre para el ácido (+)-(1*R*)-3,3-dimetil-2-oxo-1-norbornanocarboxílico (**106**), ver apartado 4.10.), lo que constituye una prueba de la enantioespecificidad de los pasos intermedios implicados en la obtención de dicha 2-norbornanona: a) síntesis de triflatos de 2-metilén-1-norbornilo a partir de 1-metil-2-norbornanonas comerciales (apartados 4.1. y 4.2.), b) síntesis de *N*-(1-norbornil)-acetamidas y yoduros de 1-norbornilo a partir de los correspondientes triflatos

(apartado 4.4.), y c) obtención de 1-amino-2-norbornanonas y 1-yodo-2-norbornanonas (este apartado).

4.9. HIDRÓLISIS DE 2-OXO-1-NORBORNANOCARBONITRILOS: SÍNTESIS ENANTIOESPECÍFICA DE ÁCIDOS 1-NORBORNANOCARBOXÍLICOS.

La hidrólisis ácida de los 2-oxo-1-norbornanocarbonitrilos homóquiales **218c-d**, conduce de forma enantioespecífica a los correspondientes ácidos 2-oxo-1-norbornanocarboxílicos con buenos rendimientos. Las condiciones de reacción, así como los rendimientos obtenidos se muestran en el esquema 85.



c) $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}$ 90 % **106**

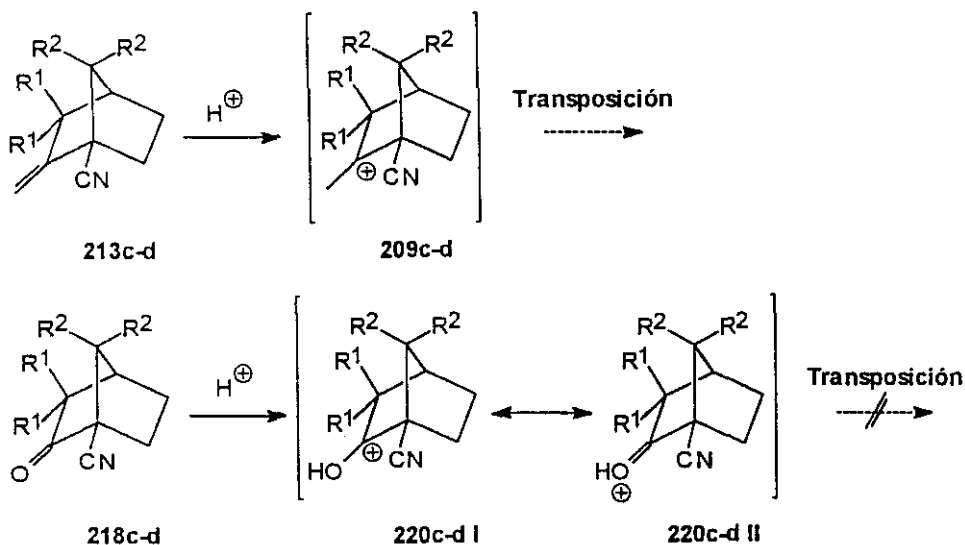
d) $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Me}$ 91 % **40**

Esquema 85

Los valores de $[\alpha]_D$ para los ácidos (+)-(1*R*)-3,3-dimetil-2-oxo-1-norbornanocarboxílico (**106**) y (-)-(1*R*)-7,7-dimetil-2-oxo-1-norbornanocarboxílico (**40**, cetopínico), coinciden con los descritos en la bibliografía^{75,116a,122}; esto constituye una prueba de la enantioespecificidad de los pasos intermedios implicados en la obtención de dichos ácidos 1-norbornanocarboxílicos: a) síntesis de 2-metilén-1-norbornanocarbonitrilos (apartado 4.6.), enantioespecificidad que ya había sido demostrada en el apartado 4.7, b) ozonólisis de 2-metilén-1-norbornanocarbonitrilos (apartado 4.8.), y por último c) hidrólisis de 2-oxo-1-norbornanocarbonitrilos (este apartado).

La hidrólisis de los 2-oxo-1-norbornanocarbonitrilos **218c-d** puede llevarse a cabo sin ningún problema en medio ácido, a diferencia de la de los 2-metilén-1-norbornanocarbonitrilos **213c-d** (ver apartado 4.7.), no habiéndose observado racemización ni formación de productos de transposición, procesos ambos que pueden producirse por catálisis ácida¹¹³.

La diferencia de comportamiento en medio ácido de los 2-metilén-1-norbornanocarbonitrilos **213c-d**, con respecto a los 2-oxo-1-norbornanocarbonitrilos **218c-d**, puede explicarse en base de una diferencia de estabilidad de los correspondientes cationes **209c-d** y **220c-d**, tal y como se indica en el esquema 86.

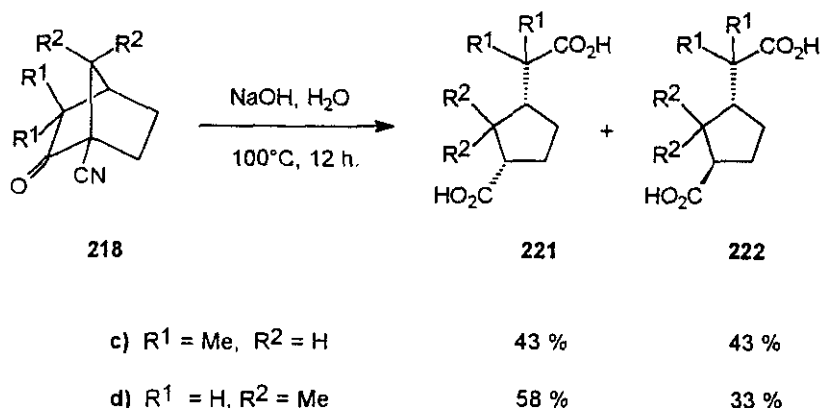


Esquema 86

En efecto, aunque la adición de un protón tanto al doble enlace carbono-carbono en **213c-d**, como al doble enlace carbono-oxígeno en **218c-d**, está favorecida por la elevada tensión de dichos dobles enlaces exocíclicos; la mayor estabilidad de los cationes **220c-d** debida al efecto conjugativo ejercido por el par electrónico sin compartir del átomo de oxígeno, debe ser la causa que impide posteriores transposiciones de dichos cationes, que conducirían a otros menos estabilizados, a diferencia

de lo que ocurre en el caso de los carbocationes **209c-d**, (esquema 86).

Por el contrario, la hidrólisis en medio básico de los 2-oxo-1-norbornanocarbonitrilos, **218c** y **218d**, da lugar a una mezcla de diácidos **221c-d** y **222c-d**, como puede observarse en el esquema 87.



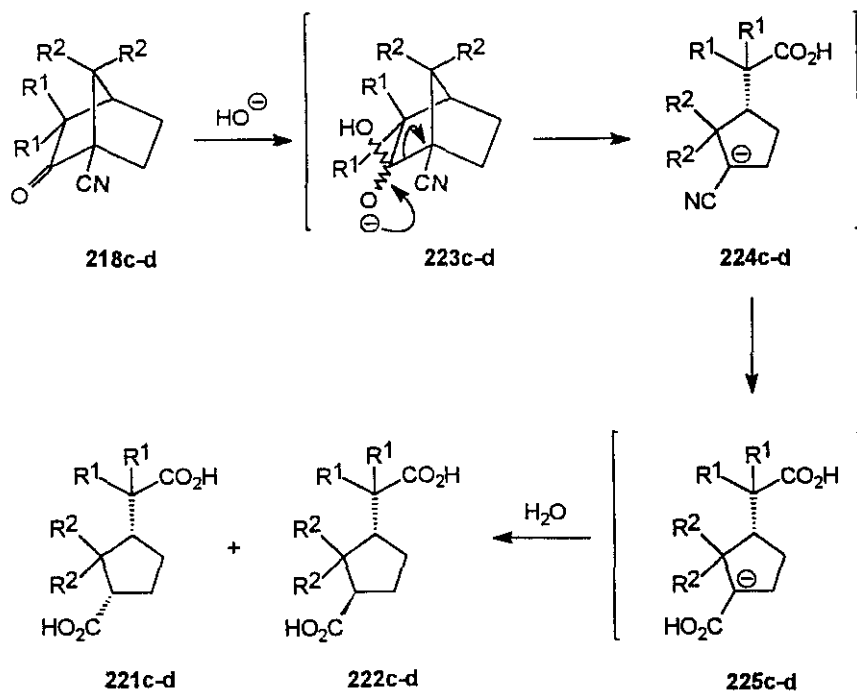
Esquema 87

El mismo resultado se consigue en condiciones de hidrólisis básica más suaves (carbonato sódico, agua, temperatura ambiente), aunque se requieren entonces tiempos de reacción mucho mayores que los indicados en el esquema 87.

La gran facilidad con que los 2-oxo-1-norbornanocarbonitrilos **218c-d** se hidrolizan en medio básico, así como la formación de los productos **221c-d** y **222c-d**, puede explicarse fácilmente mediante el siguiente mecanismo de reacción: a) adición de anión hidroxilo al doble enlace carbono-oxígeno en el 2-oxo-1-norbornanocarbonitrilo **218c-d**, que conduce a la formación del alcóxido **223c-d**; b) fragmentación del enlace carbono-carbono C1-C2, que debe producirse con extraordinaria facilidad pues origina el carbanión estable **224c-d**; c) hidrólisis del grupo ciano en el intermedio **224c-d**; y d) protonación del anión **225c-d** por el agua del medio, (esquema 88).

Como puede observarse en el esquema 87, en la hidrólisis básica de (+)-(1S)-3,3-dimetil-2-oxo-1-norbornanocarbonitrilo (**218c**), se obtiene una mezcla equimole-

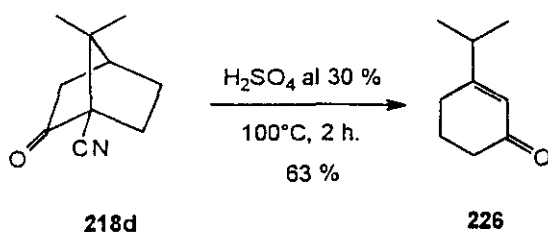
cular de los ácidos epímeros **221c** y **222c**; sin embargo, en el caso de la hidrólisis de (-)-(1*S*)-7,7-dimetil-2-oxo-1-norbornanocarbonitrilo (**218d**), el correspondiente ácido (1*S*,3*S*)-3-carboxi-2,2-dimetilciclopentanoacético (**221d**) aparece en mayor cantidad que su epímero (1*S*,3*R*)-3-carboxi-2,2-dimetilciclopentanoacético (**222d**), (esquema 87). Esta pequeña diferenciación estereoselectiva en la protonación del anión **225d**, puede explicarse mediante la formación de un puente de hidrógeno entre los dos grupos ácido de dicho intermedio, que diferenciaría las dos posibles caras de ataque al carbanión; el grupo *gem*-dimetilo en posición C2 del anillo ciclopentánico, en el carbanión **225d**, debe facilitar la formación de dicho puente de hidrógeno mediante *pliegue* del anillo ciclopentánico y acercamiento de los dos grupos hidroxycarbonilo.



Esquema 88

La gran importancia del ácido cetopínico (ver apartado 2.6.), nos condujo a

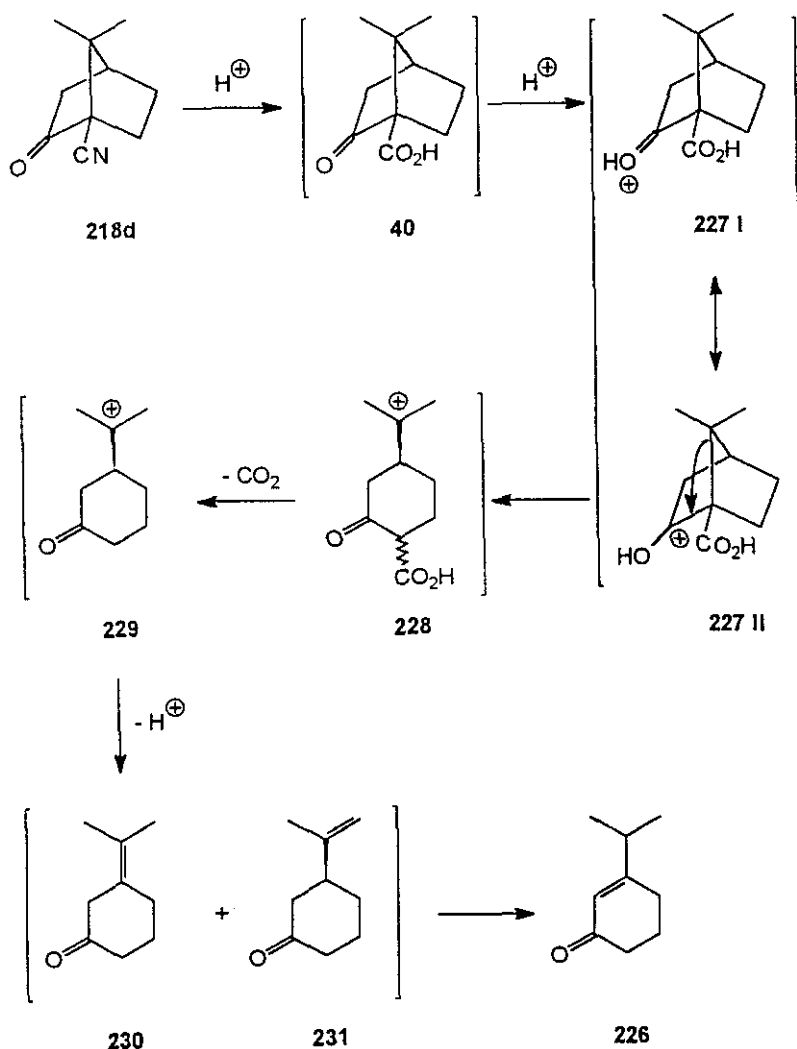
repetir la hidrólisis de **218d** en condiciones de Ph más ácido, con el objeto de conseguir disminuir el tiempo de conversión total de dicho 7,7-dimetil-2-oxo-1-norbornanocarbonitrilo precursor (**218d**). Para ello se llevo a cabo la reacción de hidrólisis con ácido sulfúrico al 30%, comprobando que no se conseguía la reacción de **218d** a temperatura ambiente. Para conseguir que dicha hidrólisis tuviera lugar fue necesario alcanzar una temperatura cercana a 100°C, obteniéndose un producto inesperado que resultó ser la cetona α,β -insaturada **226**, (esquema 89).



Esquema 89

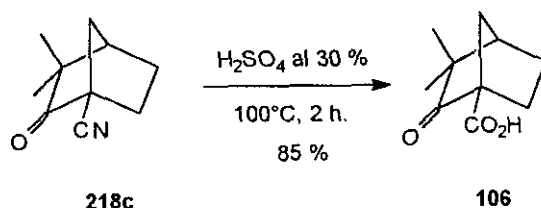
Cuando esta hidrólisis con ácido sulfúrico se lleva a cabo en condiciones de conversión parcial del producto de partida (**218d**), se comprueba (mediante cromatografía de gases) que el bruto de reacción está constituido por una mezcla de ácido cetopínico (**40**) y 3-isopropil-2-ciclohexenona (**226**) en distintas proporciones, dependiendo del grado de conversión del producto de partida, en las que siempre predomina esta última.

La obtención de **226** puede explicarse mediante la formación previa del ácido carboxílico **40**, que en el medio de reacción experimenta la protonación del doble enlace carbono-oxígeno generando el catión **227**; la fragmentación del enlace C1-C7 en **227** conduciría al carbocatión terciario **228**, cuya descarboxilación da lugar a la formación de **229**; la desprotonación en α de **229** daría lugar a la formación de las olefinas isómeras **230** y **231**; olefinas que en las condiciones ácidas de reacción se isomerizan con facilidad a la cetona α,β -insaturada **226** más estable, (esquema 90).



Esquema 90

El efecto estérico ejercido por el grupo *gem*-dimetilo, situado en la posición C7 en 40, debe jugar un papel importante en el proceso de transposición/fragmentación (esquema 90), puesto que el tratamiento del 2-oxo-1-norbornanocarbonitrilo 218c con ácido sulfúrico en las mismas condiciones a las estudiadas para el nitrilo 218d, conduce a la formación del correspondiente ácido 3,3-dimetil-2-oxo-1-norbornanocarboxílico (106), (esquema 91).



Esquema 91

4.10. ESTUDIO DE LA FRAGMENTACIÓN DE BECKMANN EN DERIVADOS 2-HIDROXIIMINO-1-NORBORNÁNICOS: SÍNTESIS ENANTIOESPECÍFICA DE DERIVADOS CICLOPENTÁNICOS.

Como ya se ha comentado con anterioridad (ver apartado 2.4.), los derivados ciclopentánicos constituyen una clase de compuestos orgánicos de gran importancia, apareciendo el anillo ciclopentánico en el esqueleto hidrocarbonado de un gran número de productos naturales, que a su vez presentan propiedades biológicas interesantes. Por otro lado, es conocido que alguno de estos derivados ciclopentánicos se ha podido sintetizar de forma enantioespecífica mediante *fragmentación de Beckmann* de diferentes derivados de la 1,3,3-trimetil-2-norbornanoxima (oxima de fencona) y la 1,7,7-trimetil-2-norbornanoxima (oxima de alcanfor), (ver apartado 2.4.1.). Sin embargo, cuando se pretende llevar a cabo la fragmentación de Beckmann de otras 2-norbornanoximas (como por ejemplo 2-norbornanoxima), o cuando dicha fragmentación conduce a un carbocatión inestable, la reacción se produce con dificultad, conduciendo a una mezcla de productos de fragmentación (*transposición de Beckmann de 2º orden*) y de transposición (*transposición de Beckmann de 1º orden*), (ver apartado 2.4.1).

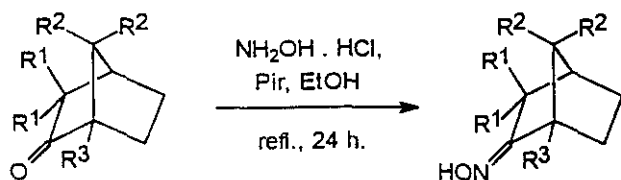
Por todo ello, hemos creído conveniente investigar la utilización de anhídrido tríflico como agente reactivo, para conseguir dicha fragmentación en oximas de 2-norbornanonas que posean en la posición C1 (cabeza de puente) sustituyentes con efectos estereoelectrónicos muy diferentes.

Para conseguir esto, se ha seguido la siguiente metodología:

- a) Preparación de diferentes derivados 2-hidroxiimino-1-norbornánicos.
- b) Tratamiento de los mismos con anhídrido trifílico en presencia de piridina como base tamponante.

4.10.1. Reacción de derivados 2-oxo-1-norbornánicos con hidroxilamina, preparación de derivados 2-hidroxiimino-1-norbornánicos.

La reacción de diferentes derivados 2-oxo-1-norbornánicos, como (\pm)-2-norbornanona (**74**), triflato de (\pm)-2-oxo-1-norbornilo (**215b**), triflato de (+)-(1*R*)-3,3-dimetil-2-oxo-1-norbornilo (**215c**), triflato de (+)-(1*R*)-7,7-dimetil-2-oxo-1-norbornilo (**215d**), (+)-(1*R*)-3,3-dimetil-1-yodo-2-norbornanona (**217c**), y (+)-(1*R*)-3,3-dimetil-2-oxo-1-norbornanocarbonitrilo (**218c**), con clorhidrato de hidroxilamina y piridina, conduce a los correspondientes derivados 2-hidroxiimino-1-norbornánicos. Las condiciones de reacción, así como los rendimientos obtenidos se muestran en el esquema 92.



74 : $R^1 = R^2 = R^3 = H$	97 % (<i>E</i>) - 232a
215b : $R^1 = R^2 = H, R^3 = OTf$	94 % (<i>E</i>) - 233b
215c : $R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = OTf$	95 % (<i>E</i>) - 233c
215d : $R^1 = H, R^2 = Me, R^3 = OTf$	77 % (<i>E</i>) - 233d
217c : $R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = I$	94 % (<i>E</i>) - 234c
218c : $R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = CN$	65 % (<i>E/Z</i>) - 235c

La configuración *anti* de las 2-norbornanoximas (*E*)-232a, (*E*)-233b-d, (*E*)-234c y (*E*)-235c (esquema 92), fue determinada por comparación de sus espectros de resonancia magnética nuclear, tanto de ^1H como de ^{13}C , con los de (*E*)-2-norbornanoxima¹²³ ((*E*)-232a), y (*E*)-1,7,7-trimetil-2-norbornanoxima^{41b,50} ((*E*)-48). Sólo pudo realizarse el análisis cristalográfico por Rayos-X (-)-(*E*)-(1*R*)-3,3-dimetil-1-yodo-2-norbornanoxima ((*E*)-234c), ya que es la única de la oximas estudiadas que cristaliza de forma adecuada para realizar este estudio (ver apartado 5.15.7.), demostrándose que la configuración del grupo hidroxiimino era *anti*, tal y como ponía de manifiesto el análisis de comparación de espectros de resonancia magnética nuclear, anteriormente indicado. Esta estructura, (*E*)-234c, está de acuerdo con la calculada con el programa de minimización energética del campo de fuerzas MMX¹²⁴, que predice una energía menor para el isómero *anti*, frente al isómero *sin*, (E (Kcal.mol⁻¹): (*E*)-234c = 31,4 , (*Z*)-234c = 32,8); las desviaciones más importantes que comete el cálculo MMX, en relación a los datos estructurales aportados por el análisis de Rayos-X son: distancia de enlace oxígeno-nitrógeno (1,43 Å) y ángulo oxígeno-nitrógeno-carbono (113°), frente a los 1,31 Å y 124°, respectivamente, que predice el cálculo MMX.

En el caso de la reacción de (+)-(1*S*)-3,3-dimetil-2-oxo-1-norbornanocarbonitrilo (218c) con hidroxilamina en las condiciones estudiadas (esquema 91), se obtiene una mezcla de las correspondientes oximas *sin* y *anti* ((*Z*)-235c y (*E*)-235c) en una proporción (*Z*)/(*E*) = 83/17. La razón de la aparición, en este caso, de una cierta cantidad de oxima *sin* es desconocida. El programa de cálculo teórico MMX predice una ligera estabilización de la oxima *anti* ((*E*)-235c) (30,0 Kcal.mol⁻¹) frente a la oxima *sin* ((*Z*)-235c (30.4 Kcal.mol⁻¹), (figura 12).

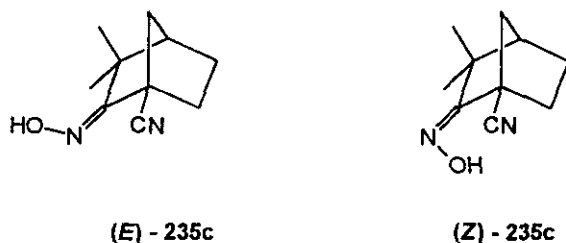
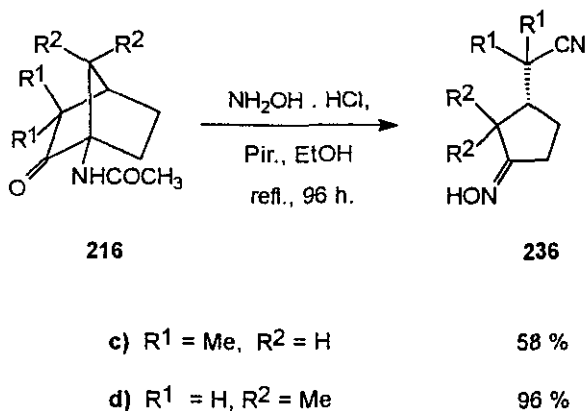


Figura 12

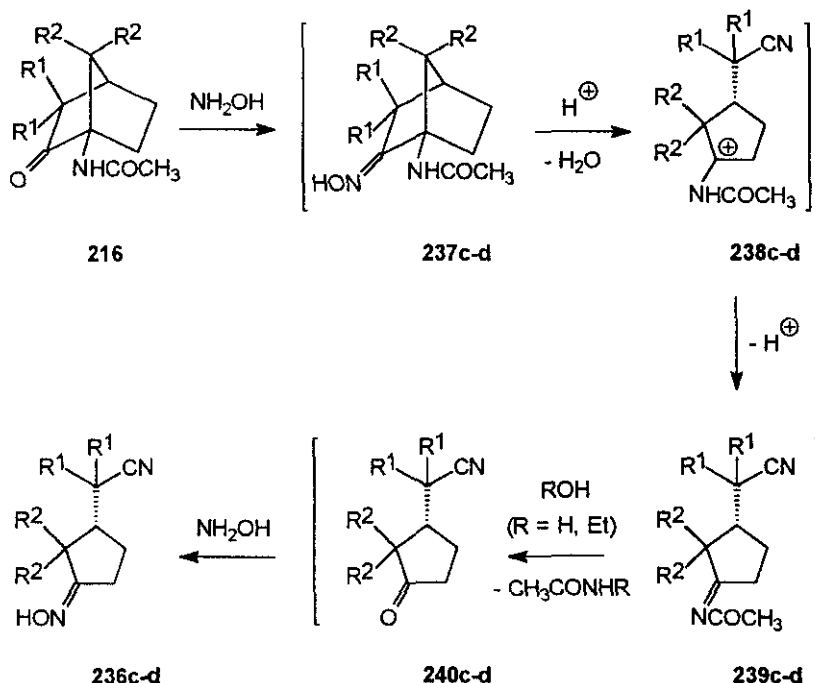
La reacción de las *N*-(2-oxo-1-norbornil)acetamidas **216c-d**, con clorhidrato de hidroxilamina y piridina, en las condiciones usadas por nosotros (esquema 92), no conduce a las correspondientes *N*-(2-hidroxiimino-1-norbornil)acetamidas, sino a las oximas de fragmentación **236c** y **236d** respectivamente, (esquema 93).



Esquema 93

A nuestro modo de ver, la formación de tales productos puede atribuirse a que la *N*-(2-hidroxiimino-1-norbornil)acetamida **237c-d**, inicialmente formada, experimenta con gran facilidad la *fragmentación de Beckmann* en el propio medio de reacción, para dar lugar a un carbocatión muy estable (**238c-d**), que por α -eliminación de un protón conduce a la imina **239c-d**; esta imina se hidroliza fácilmente en el medio de reacción para formar la ciclopentanona **240c-d**, que con el exceso de hidroxilamina presente en el medio genera la correspondiente ciclopentanoxima **236c-d**, (esquema 94).

Como puede observarse en el esquema 93, la reacción de (-)-(1*R*)-*N*-(3,3-dimetil-2-oxo-1-norbornil)acetamida (**216c**) conduce a una mezcla equimolecular de (*Z*)- y (*E*)- α,α -dimetil-3-hidroxiiminociclopentanoacetonitrilo ((*Z*)-**236c** y (*E*)-**236c**); sin embargo, en el caso de (-)-(1*R*)-*N*-(7,7-dimetil-2-oxo-1-norbornil)acetamida (**216d**), sólo se obtiene la correspondiente oxima *anti* ((*E*)-**236d**). Esta diferencia de comportamiento puede ser fácilmente explicada por el control estérico que el grupo *gem*-dimetilo ejerce en la hidroximinación de la ciclopentanona intermedia **240d**, (ver esquema 94).



Esquema 94

La importancia de la síntesis enantioespecífica de ciclopentanonas (ver apartado 2.4.), nos hizo estudiar la reacción de fragmentación de las *N*-(2-oxo-1-norbornil)acetamidas **216c-d** con hidroxilamina en diferentes condiciones, con el objeto de conseguir detener dicha reacción en el intermedio **240c-d** (ver esquema 94). De esta forma se ensayó la reacción de **216c-d** con exceso de clorhidrato de hidroxilamina y cantidad equimolar de piridina, con respecto a la 2-norbornanona **216c-d** de partida. Desgraciadamente, estas condiciones conducen a una mezcla de la correspondiente *N*-(2-oxo-1-norbornil)acetamida de partida (**216c-d**), ciclopentanona **240c-d** y ciclopentanoxima **236c-d**, (ver esquema 94).

Como los productos **236c-d** resultan de la *fragmentación de Beckmann* de las 2-norbornanoximas **216c-d** (esquema 92), y puesto que esta fragmentación debe producirse por catálisis ácida (exceso de clorhidrato de hidroxilamina en el medio de reacción), intentamos detener dicha reacción en las oximas **237c-d** (ver esquema 94).

Para ello llevamos a cabo la reacción con hidroxilamina en medio básico (exceso de piridina). No obstante, comprobamos que en esas condiciones, la formación de las correspondientes 2-norbornanoximas **216c** y **216d** es muy lenta, dando lugar a mezclas en las que la 2-norbornanona de partida es el producto mayoritario. Esto es debido a que el ataque del nucleófilo (hidroxilamina) al grupo carbonilo requiere la activación del mismo, activación que ocurre mediante catálisis ácida, (figura 13).

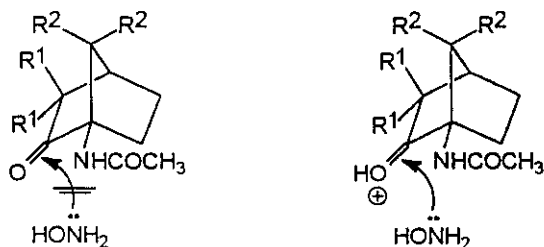
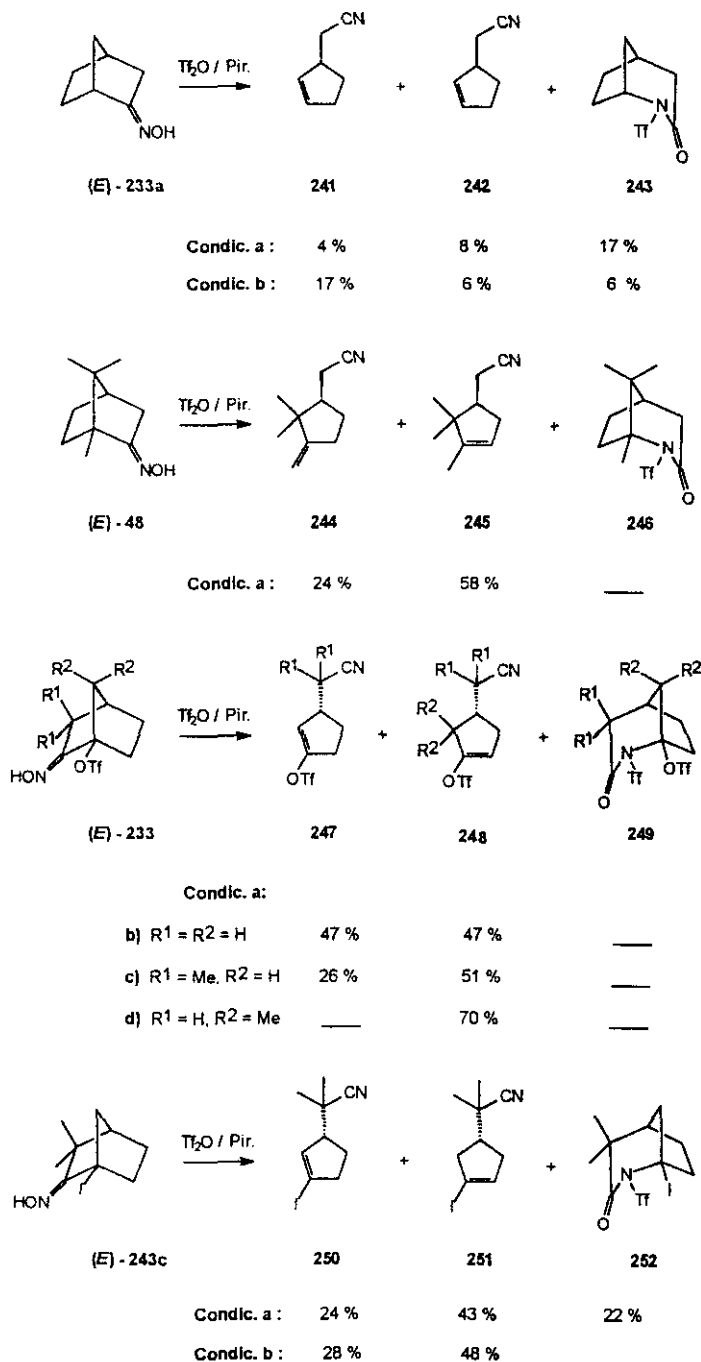


Figura 13

4.10.2. *Estudio de la fragmentación de Beckmann de derivados 2-hidroxiimino-1-norbornánicos con anhídrido triflico: Síntesis enantioespecífica de derivados ciclopentánicos.*

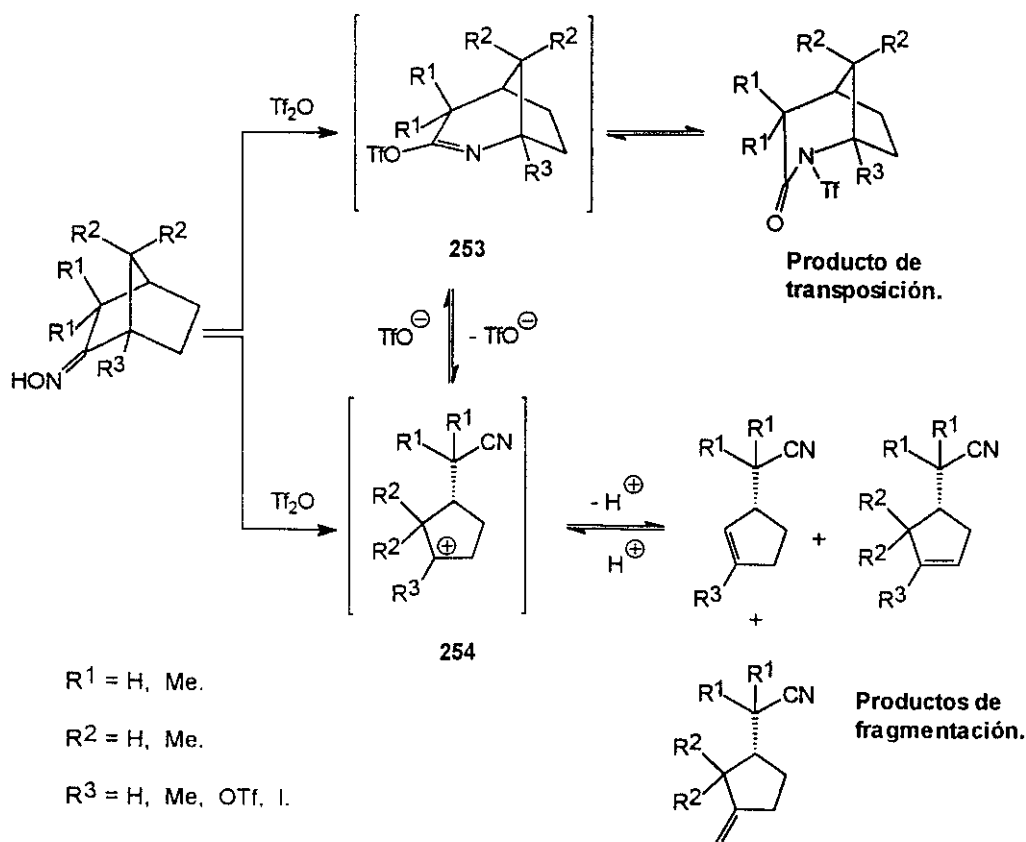
La reacción de diferentes derivados 2-hidroxiimino-1-norbornánicos, como (\pm) -(*E*)-2-norbornanoxima ((*E*)-**232a**), (-)-(*E*)-(1*R*)-7,7-dimetil-2-norbornanoxima (oxima del alcanfor) ((*E*)-**48**), triflato de (\pm) -(*E*)-2-norbornanoxima ((*E*)-**233b**), triflato de (-)-(*E*)-(1*R*)-3,3-dimetil-2-hidroxiimino-1-norbornilo((*E*)-**233c**), triflato de (+)-(*E*)-(1*R*)-7,7-dimetil-2-hidroxiimino-1-norbornilo ((*E*)-**233d**) y (-)-(*E*)-(1*R*)-3,3-dimetil-1-yodo-2-norbornanoxima (**234c**), con anhídrido triflico en presencia de piridina como base tamponante, conduce solamente a productos resultantes de la *fragmentación de Beckmann* del enlace carbono-carbono C1-C2 (**241**, **242**, **244**, **245**, **247c-d**, **248c-d**, **250** y **251**), tal y como puede observarse en el esquema 95. A cortos tiempos de reacción (o en condiciones de menor temperatura), junto con los productos de fragmentación puede observarse, en algunos casos, una cierta proporción de la correspondiente *N*-trifilactama de transposición (**243** y **252**), (esquema 95).



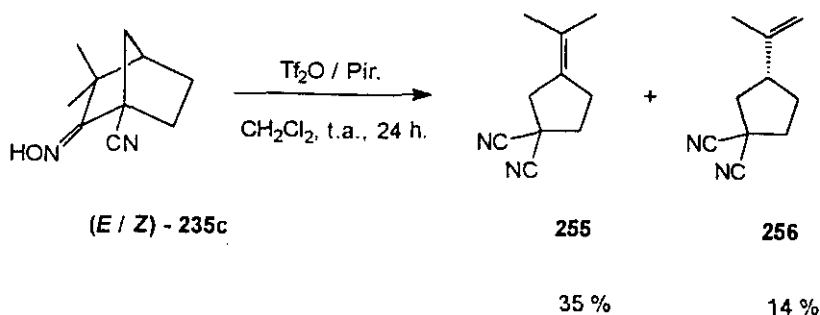
Condic. a: CH_2Cl_2 , t.a., 24 h.; Cond. b: CH_3CCl_3 , 75°C , 24 h.

Esquema 95

Las *N*-trifilactamas (**245**, **246**, **249c-d**, y **252**) resultantes de la *transposición de Chapman*^{41b,50,125} de los correspondientes imidatos intermedios no-aislables (**253**), deben ser los productos cinéticamente favorecidos, puesto que esta vía de reacción que conduce a dichas lactamas, es la habitual en la reacción de transposición de Beckmann normal (*transposición de Beckmann de 1^{er} orden*) cuando se utilizan los reactivos usuales^{41b,50}. Sin embargo, el reactivo utilizado por nosotros (anhidrido triflico / piridina), a diferencia de los habituales, debe ser capaz de atacar a las *N*-trifilactamas (en condiciones de relativos largos tiempos de reacción o altas temperaturas), haciendo reversible la *transposición de Chapman* y conduciendo al catión **254**, el cual experimenta eliminación protónica en α para dar lugar a los productos de fragmentación (cinéticamente favorecidos), (esquema 96).

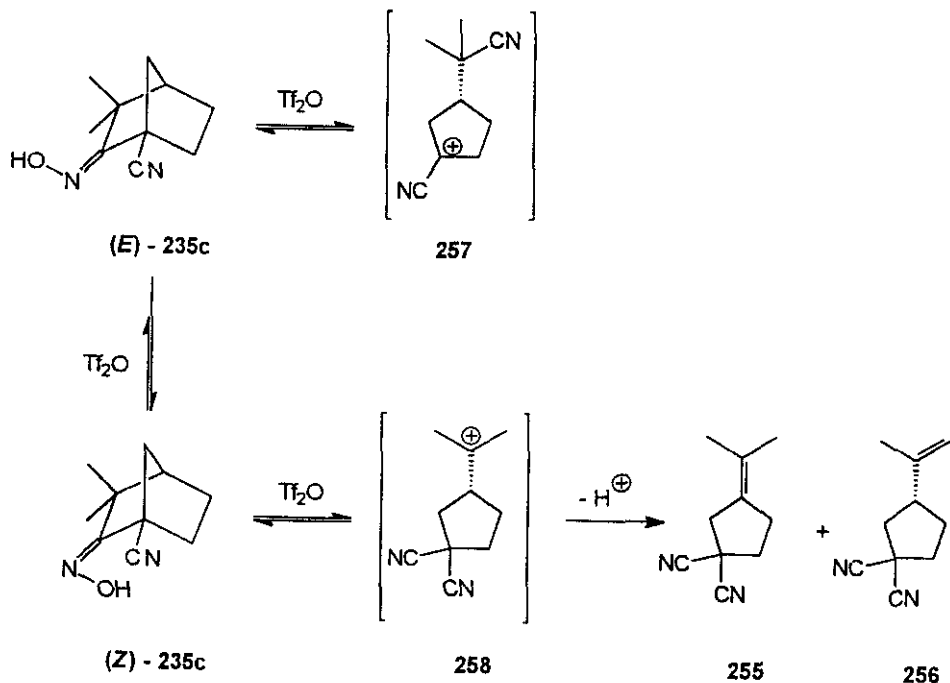


Cuando se hace reaccionar la mezcla (*E*)/(*Z*)-**235c** (de proporción 83/17), con anhídrido trifílico en presencia de piridina, en las condiciones utilizadas por nosotros (esquema 95, condic. a), se obtiene una mezcla formada por los dinitrilos ciclopentánicos **255** y **256**, (esquema 97).



Esquema 97

Estos productos (**255** y **256**) deben formarse por fragmentación del enlace carbono-carbono C2-C3 en el anillo norbornánico, el cual se encuentra en la dispo-



Esquema 98

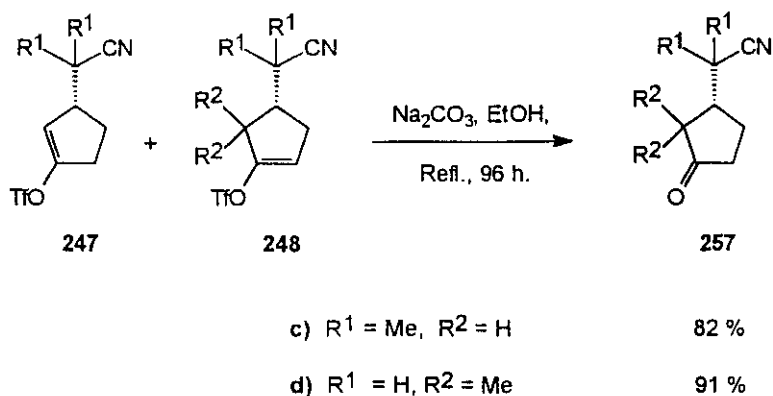
sición adecuada para experimentar fragmentación en la oxima (**Z**)-**235c** (disposición antiperiplanar de dicho enlace respecto al grupo hidroxilo), (esquema 98). Debido al efecto -I que posee el grupo ciano, la fragmentación de (**E**)-**235c** debe ser más lenta que la isomerización catalizada por *ácido de Lewis*^{41b,50} (anhidrido triflico) de dicha oxima a su isómero (**Z**)-**235c**, pues la primera conduce por fragmentación al carbocatión desastabilizado **257**, mientras que la segunda da lugar al carbocatión terciario **258** más estable, (esquema 98).

4.11. APLICACIÓN DE LA TRANSPOSICIÓN DE BECKMANN DE TRIFLATOS DE 2-HIDROXIIMINO-1-NORBORNILO: SÍNTESIS ENANTIOESPECÍFICA DE 3-OXOCICLOPENTANOACETONITRILOS.

Como acabamos de comentar en el apartado anterior, la *fragmentación de Beckmann* de los triflatos de 2-hidroxiimino-1-norbornilo **233c-d**, en las condiciones utilizadas por nosotros conduce, con buenos rendimientos y de forma enantioespecífica, a los correspondientes triflatos de 1-ciclopentenilo **247c/248c** y **247d** (ver apartado 4.10.2., esquema 95). El hecho de que dichos triflatos de 2-hidroxiimino-1-norbornilo homquirales puedan sintetizarse de forma sencilla a partir de 1-metil-2-norbornanonas comerciales ópticamente activas, como (+)-alcanfor (**55c**) o (-)-fencona (**55d**), (ver apartados 4.1., 4.2., 4.8. y 4.10.1.), unido a la facilidad con que el grupo trifliloxilo puede experimentar fisión del enlace oxígeno-azufre^{28a}, nos llevó a efectuar la solvolisis de los triflatos de 1-ciclopentenilo (**247c/248c** y **249d**), con objeto de conseguir la síntesis enantioespecífica de 3-oxo-1-ciclopentanoacetoni-trilos, potenciales precursores de derivados del ácido jasmónico, producto muy utilizado en la industria cosmética^{35c,35d,126}.

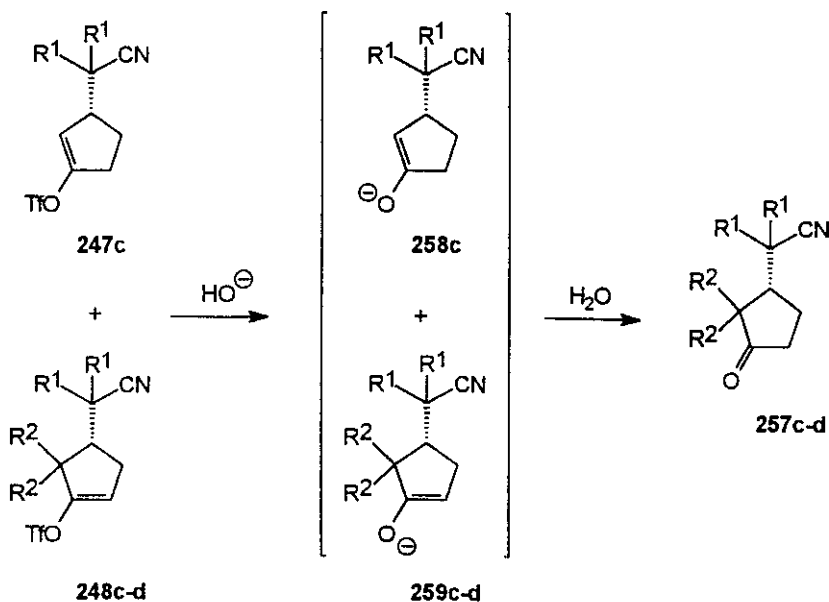
En efecto, hemos comprobado que la reacción de la mezcla formada por el triflato de (3*R*)-3-(2-ciano-2-metiletil)-1-ciclopentenilo (**247c**) y triflato de (4*R*)-4-(2-ciano-2-metiletil)-1-ciclopentenilo (**248c**) con carbonato sódico conduce, con buenos rendimientos, a (+)-(1*R*)- α,α -dimetil-3-oxociclopentanoacetoni-trilo (**257c**); de forma análoga, el triflato de (+)-(3*S*)-3-cianometil-2,2-dimetil-2-ciclopentenilo (**247d**), conduce a la formación de (+)-(1*S*)-2,2-dimetil-3-oxociclopentanoacetoni-trilo (**257d**).

Las condiciones de reacción, junto con los rendimientos obtenidos se muestran en el esquema 99.



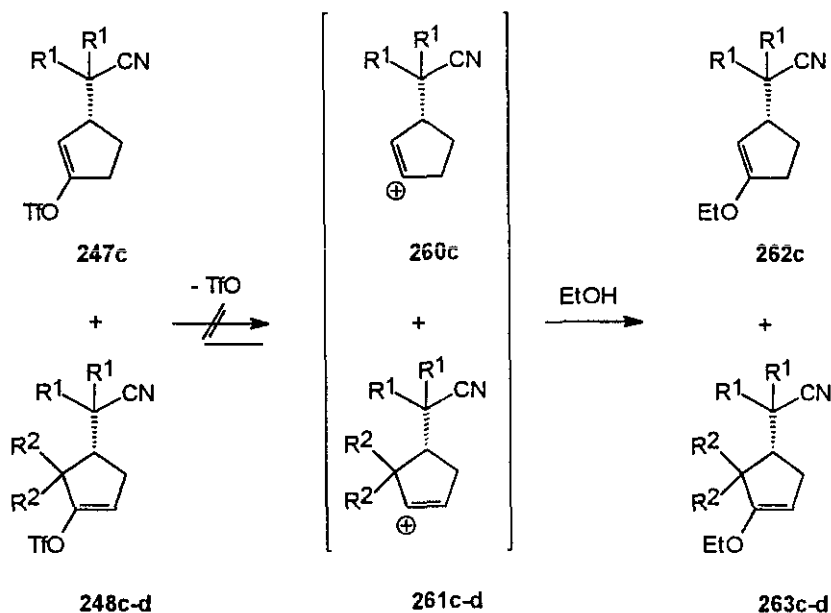
Esquema 99

La reacción transcurre mediante la fisión del enlace oxígeno-azufre del triflato ciclopenténico por parte del nucleófilo^{28a}, lo que da lugar a la formación de los correspondientes enolatos **258c** y **259c-d**, precursores inmediatos de las 3-oxo-ciclopentanoacetonitrilos **257c-d**, (esquema 100).



Esquema 100

Aunque, debido a la gran capacidad nucleófila del grupo triflato es posible la formación, en medios solvolíticos, de cationes vinílicos a partir de triflatos de vinilo^{28,127}, en nuestro caso puede descartarse un mecanismo de este tipo para la obtención de las ciclopentanonas **257c-d**, ya que como se indica en la bibliografía¹²⁸ la solvolisis de triflatos de 1-ciclopentenilo transcurre mediante fisión oxígeno-azufre y no a través del catión 1-ciclopentenilo demasiado tenso, no habiéndose observado la formación de cationes 1-ciclopenténlicos hasta la fecha; además, aún sin tener en cuenta esta consideración, si la eliminación del grupo triflato en **247c/248c** y **248d** hubiera sido posible, deberían haberse detectado como productos mayoritarios de la reacción los éteres etílicos **262c** y **263c-d** (esquema 101) resultantes de la captura por parte del disolvente (etanol) de los cationes intermedios **260c/261c** y **261d**, éteres que no han sido observados como productos de reacción en ningún momento.

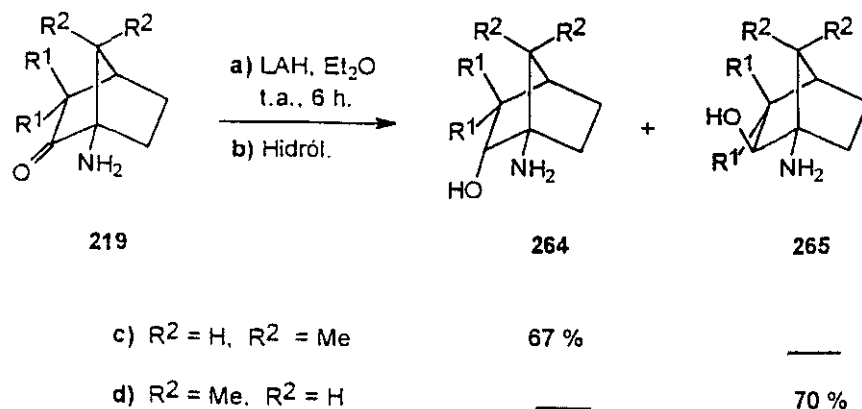


Esquema 101

4.12. SÍNTESIS DIASTEREOSELECTIVA DE 1-AMINO-2-NORBORNANOL.

Se ha llevado a cabo mediante reducción con LAH de diferentes 1-amino-2-norborna-

nonas, como (1*R*)-3,3-dimetil-1-amino-2-norbornanona (**219c**) y (1*R*)-7,7-dimetil-1-amino-2-norbornanona (**219d**) en las condiciones que, junto con los rendimientos obtenidos, se muestran en el esquema 102.



Esquema 102

La diastereoselectividad conseguida en la posición C2 del anillo norbornánico se puede explicar fácilmente debido a la importancia que los efectos estéricos tienen en dicho biciclo tenso^{6c,129}. De esta forma, la adición de LAH a la 3,3-dimetil-2-norbornanona **219c**, se produce por la cara *exo* menos impedida; contrariamente, en el caso de la 7,7-dimetil-2-norbornanona **219d**, y debido al fuerte apantallamiento estérico de la cara *exo* ejercido por el grupo *gem*-dimetilo situado en la posición C7, el ataque de LAH se produce de forma diastereoselectiva por la cara *endo*, (figura 14).

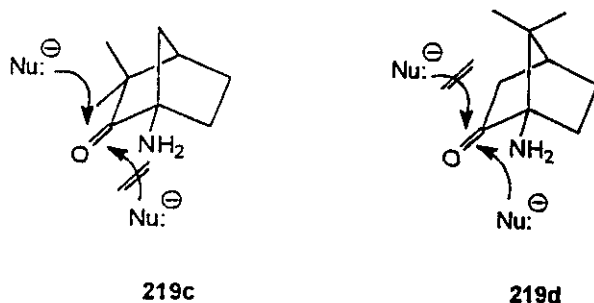


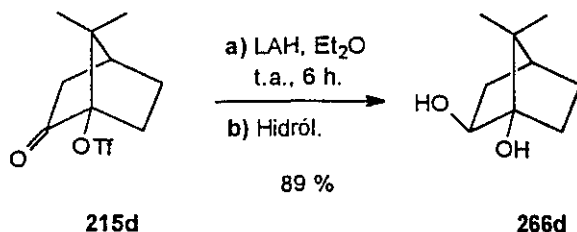
Figura 14

Los valores de $[\alpha]_D$ para los 1-amino-2-norbornanos **264c** y **265d**, coinciden con los datos descritos en la bibliografía^{60,73b}, lo que constituye una prueba de la estereoselectividad del proceso que acabamos de describir.

4.12. SÍNTESIS DIASTEREOSELECTIVA DE 1,2-NORBORNANODIOLES.

La diastereoselectividad existente en la adición de LAH a 3,3-dimetil-2-norbornanonas y 7,7-dimetil-2-norbornanonas (ver apartado 4.11.), y la facilidad con que puede conseguirse la síntesis enantioespecífica de triflatos de 3,3-dimetil-2-oxo-1-norbornilo y 7,7-dimetil-2-oxo-1-norbornilo (ver apartados 4.1., 4.2. y 4.8.), unida a la posibilidad de conseguir, también mediante tratamiento con LAH, la fisión del enlace oxígeno-azufre en triflatos de 1-norbornilo (ver apartado 4.4.), nos condujo a ensayar la reducción de diferentes triflatos de 2-oxo-1-norbornilo, con dicho agente de transferencia de hidruro, con el objeto de obtener 1,2-norbornanodiolos homocirales, potencialmente interesantes al poder utilizarse como precursores, auxiliares o inductores quirales, (ver apartado 2.7.).

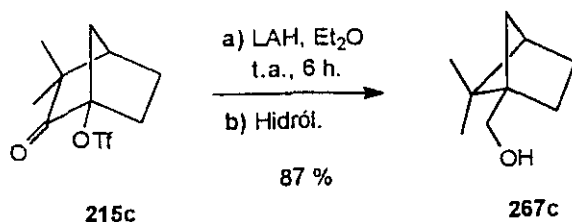
Efectivamente, la reducción con LAH de triflato de (+)-(1*R*)-7,7-dimetil-2-oxo-1-norbornilo (**215d**), en condiciones análogas a las ensayadas para la reducción de 1-amino-2-norbornanonas (ver apartado 4.11.), conduce de forma diastereoselectiva a la formación de (+)-(1*R*,2*S*)-7,7-dimetil-1,2-norbornanodiol (**266d**), (esquema 103).



Esquema 103

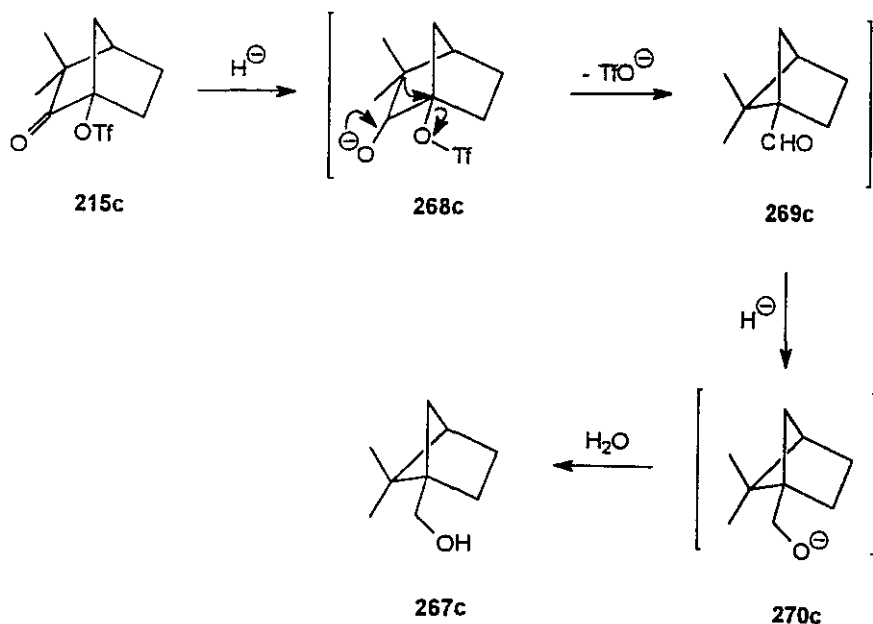
Sin embargo, y sorprendentemente, la reducción de triflato de (+)-(1*R*)-3,3-dimetil-2-oxo-1-norbornilo (**215c**) en las mismas condiciones se produce con contrac-

ción de anillo, dando lugar a (+)-(1*R*)-5,5-dimetil-1-biciclo[2.1.1]hexanometanol (**267c**), (esquema 104).



Esquema 104

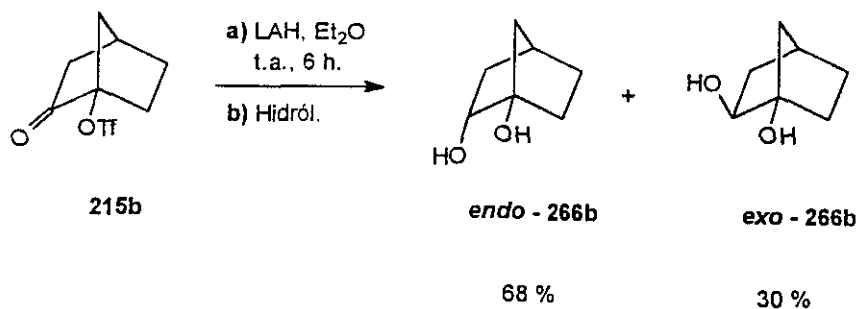
Esta contracción de anillo se puede explicar mediante una reacción de tipo *quasi-Favorskii*¹³⁰, favorecida por la elevada nucleofugacidad del grupo triflato. La adición de hidruro al doble enlace carbono-oxígeno debe ser muy rápida, si tenemos en cuenta la elevada tensión de los dobles enlaces exocíclicos en sistemas tensos, de tal forma que esta adición debe producirse antes de que tenga lugar la fisión oxígeno-azufre del grupo trifiloxilo; el intermedio aniónico generado **268c** experimenta contracción de anillo con salida del grupo trifiloxilo en forma de triflato, dando lugar



Esquema 105

al aldehído **269c**; este aldehído se reduce con el exceso de LAH existente en el medio de reacción al alcóxido **270c**, precursor inmediato del producto de reacción (**267c**) (esquema 105).

El efecto estérico ejercido por el grupo *gem*-dimetilo, situado en la posición C3 en **268c** (ver esquema 105), debe ser el responsable de que se produzca la transposición del enlace C2-C3 en dicho intermedio, antes de que tenga lugar la fisión del enlace oxígeno-azufre. Esta suposición se afianza cuando se lleva a cabo la reducción de triflato de (\pm)-2-oxo-1-norbornilo (**215b**), que conduce a la formación del diol **266b**, análogo a **266d**, (ver esquemas 103 y 106. Se puede observar que en dicha reducción de **215b**, al no existir control estérico por parte de ningún grupo *gem*-dimetilo, se obtiene **266b** en forma de mezcla de (\pm)-1,2-*endo*-norbornanodiol (*endo*-**266b**) y (\pm)-1,2-*exo*-norbornanodiol (*exo*-**266b**), en la que predomina el primero frente al segundo, debido al menor impedimento existente al ataque del hidruro por la cara *exo* frente a la *endo*, (esquema 106).

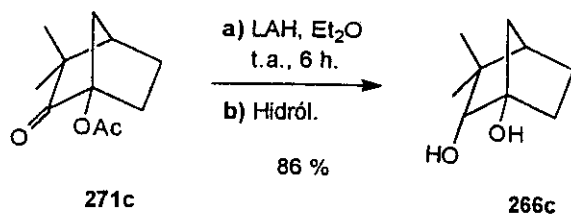


Esquema 106

El interés que presentan los derivados cabeza de puente del biciclo[2.1.1]hexano (ver apartado 2.5.), nos dirigió a ensayar la reducción del triflato de 3,3-dimetil-2-oxo-1-norbornilo **215c**, en condiciones estequiométricas de reductor, para conseguir detener la reacción en el aldehído **269c**, el cual podría ser un interesante precursor de derivados 5,5-dimetil-1-biciclo[2.1.1]hexánicos. Sin embargo, desgraciadamente, en estas condiciones se observó que se obtenía una mezcla compleja formada por el triflato de 3,3-dimetil-2-oxo-1-norbornilo de partida sin reaccionar (**215c**), el aldehído

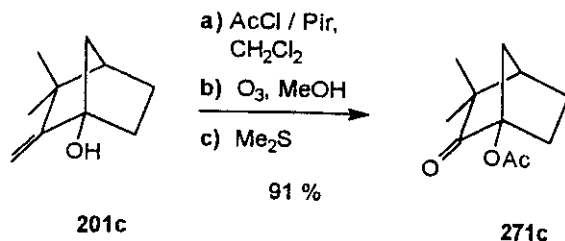
buscado (**269c**) y el alcohol de contracción (**267c**), (ver esquema 105).

Por último, y puesto que la contracción de anillo que experimenta **215c** (ver esquema 104) es consecuencia, en parte, del elevado carácter nucleófilo del grupo triflato (la otra causa que interviene en dicha contracción es el efecto estérico ejercido por el grupo *gem*-dimetilo), llevamos a cabo la preparación de (-)-(1*R*,2*R*)-3,3-dimetil-1,2-norbornanodiol (**266c**), mediante la reducción del acetato de (+)-(1*R*)-2-oxo-1-norbornilo (**271c**), análogo a **216c**, en el que el grupo trifiloxilo ha sido sustituido por el peor grupo saliente acetoxilo (esquema 107).



Esquema 107

La preparación de acetato de (+)-(1*R*)-3,3-dimetil-2-oxo-1-norbornilo (**271c**), se ha llevado a cabo a partir del alcohol **201c** (ver apartado 4.8.), según un procedimiento usual descrito en la bibliografía¹³¹, tal y como se muestra en el esquema 108.

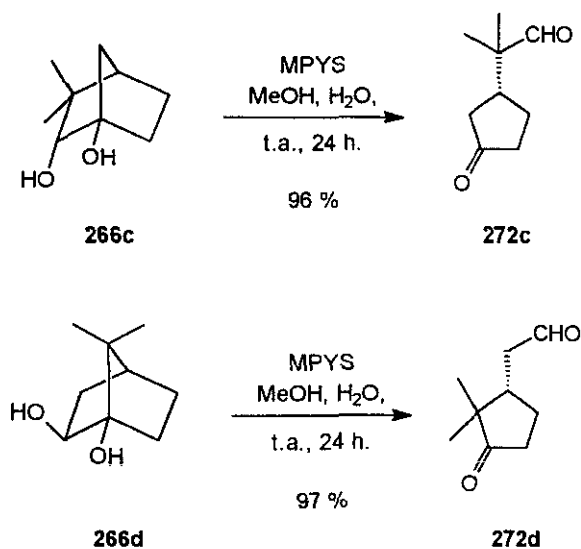


Esquema 108

4.13. RUPTURA OXIDATIVA DE 1,2-NORBORNANODIOLES, SÍNTESIS ENANTIOESPECÍFICA DE 3-OXOCICLOPENTANOACETALDEHIDOS.

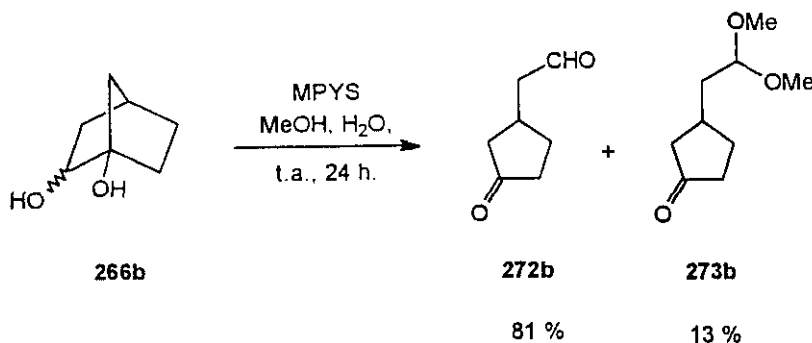
Los derivados homoquirales del alcanfor han sido ampliamente utilizados en síntesis orgánica como precursores de derivados ciclopentánicos ópticamente activos, gracias a la posibilidad de la ruptura de los enlaces carbono-carbono C1-C2 y C2-C3 de dicho biciclo norbornánico, (ver apartados 1.1. y 2.4.). No obstante dichas rupturas suelen requerir condiciones enérgicas de reacción, conduciendo a mezclas de productos en la mayoría de los casos (ver apartado 2.4.).

La facilidad con que pueden sintetizarse 1,2-norbornanodioles a partir de 1-metil-2-norbornanonas comerciales (ver apartados 4.1., 4.2., 4.8. y 4.12.), unido al interés que presenta la síntesis de derivados ciclopentánicos homoquirales (especialmente las ciclopentanonas 3-sustituidas), nos condujo a ensayar la ruptura oxidativa del enlace carbono-carbono C1-C2 de dichos 1,2-norbornanodioles con objeto de obtener dicho tipo de ciclopentanonas homoquirales de una forma sencilla.



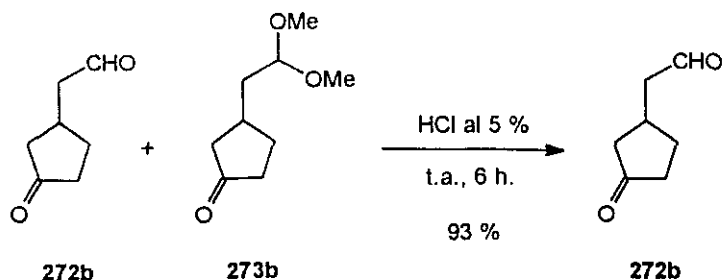
En efecto, la oxidación con MPYS^{121b, 132} (*meta*-periyodato sódico) en condiciones suaves de diferentes 1,2-norbornanodiolos, como (-)-(1*R*,2*R*)-3,3-dimetil-1,2-norbornanodiol (**266c**) y (+)-(1*R*,2*S*)-7,7-dimetil-1,2-norbornanodiol (**266d**), conduce a los correspondientes 3-oxociclopentanoacetaldehidos (**272c-d**) con buenos rendimientos. Las condiciones de reacción, así como los rendimientos obtenidos se muestran en el esquema 109.

Cuando se lleva a cabo la reacción de oxidación del 1,2-norbornanodiol **265b**, en las condiciones indicadas en el esquema 109, se observa la aparición de una mezcla de productos, formada por (\pm)-3-oxociclopentanoacetaldehido (**272b**) y su correspondiente dimetilacetal (**273b**), (esquema 110).



Esquema 110

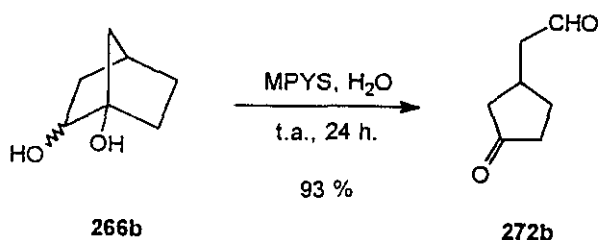
La formación del dimetilacetal **273b** a partir de **272b**, a diferencia de lo que ocurría en la oxidación de los dioles **266c** y **266d**, debe explicarse en función de los



Esquema 111

menores efectos estéricos existentes en **272b**, frente a **272c** y **272d** (ver esquemas 109 y 110). Un aumento de rendimiento en **272b** puede conseguirse por hidrólisis ácida del acetal **273b**, mediante tratamiento de la mezcla **272b/273b** con ácido clorhídrico diluido (esquema 111).

Por último, y debido a la elevada solubilidad del diol **266b** en agua frente a la de **266c** y **266d**, se puede llevar a cabo la síntesis de (\pm) -3-oxociclopentanoacetaldehído (**272b**), sin formación de productos secundarios, suprimiendo el metanol de la mezcla de reacción, (esquema 112).



Esquema 112

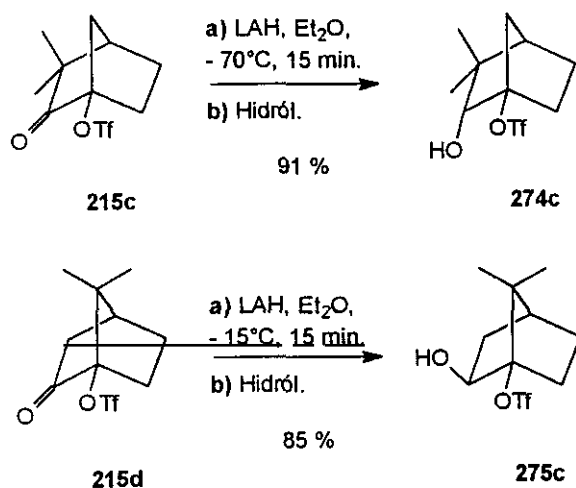
La menor solubilidad de los 1,2-norbornanodiolos **266c** y **266d** en agua, hace que cuando se lleva a cabo la oxidación de los mismos en las condiciones indicadas en el esquema 112, se requieran mayores tiempos para que la reacción tenga lugar.

4.14. SÍNTESIS DIASTEREOSELECTIVA DE TRIFLATOS DE 2-HIDROXI-1-NORBORNILO.

La utilización de dioles homoquirales en síntesis asimétrica suele implicar la protección de uno de los grupo hidroxilo, protección que generalmente se realiza mediante esterificación o eterificación de dicho grupo, (ver apartado 2.7.). Según esto, y puesto que en la síntesis de 1,2-norbornanodiolos la adición de LAH debe realizarse de forma más rápida al doble enlace carbono-oxígeno que la ruptura del enlace oxígeno-azufre del grupo trifiloxilo (ver esquema 105), hemos creído conveniente estudiar la reducción de triflatos de 2-oxo-1-norbornilo, con objeto de

transformar el grupo carbonilo sin producir fragmentación del grupo trifiloxilo; de esta forma se obtendrían triflatos de 2-hidroxi-1-norbornilo, que podrían ser utilizados directamente en reacciones de síntesis asimétrica como auxiliares quirales.

La reducción de triflato de (+)-(1*R*)-3,3-dimetil-2-oxo-1-norbornilo (**215c**) y (+)-(1*R*)-7,7-dimetil-2-oxo-1-norbornilo (**215d**), en las condiciones indicadas en el esquema 113, conduce con buenos rendimientos y de forma diastereoselectiva al correspondiente triflato de 2-hidroxi-1-norbornilo (**274c-d**).

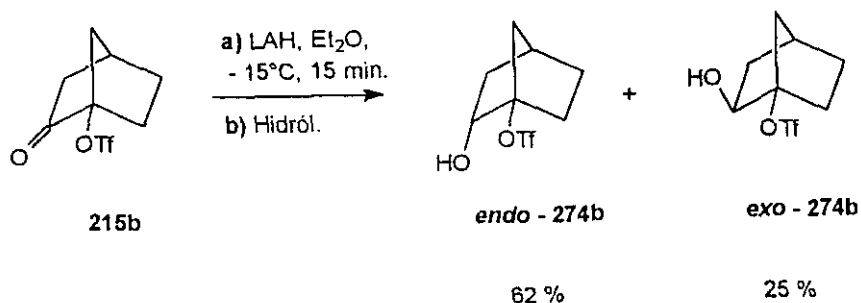


Esquema 113

La facilidad que presenta el esqueleto **215c** para experimentar contracción de anillo al ser tratado con LAH, (ver apartado 4.13., esquema 104), hizo necesario llevar a cabo la reacción a -70°C para "congelar" dicha contracción, y conseguir la de esta forma la obtención de **274c**, (esquema 113). La diastereoselectividad conseguida en el carbono C2 de **274c-d**, es consecuencia del impedimento estérico ejercido por los respectivos grupos *gem*-dimetilo (ver apartados 4.11. y 4.12.).

La reducción de triflato de (±)-2-oxo-1-norbornilo (**215b**) conduce a una mezcla formada por los triflatos de (±)-2-*endo*-hidroxi-1-norbornilo (*endo*-**274b**) y (±)-2-*exo*-hidroxi-1-norbornilo (*exo*-**274b**), en la que predomina el primero frente al segundo (esquema 114), de forma análoga a lo que ocurría en la síntesis del 1,2-norborna-

nodiol (**266b**), (ver apartado 4.12.).



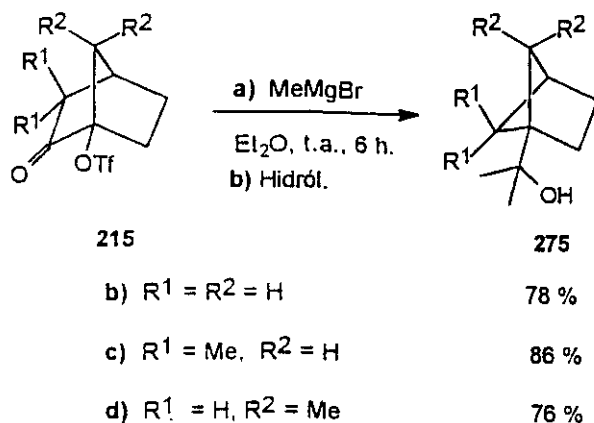
Esquema 114

4.15. REACCIÓN DE TRIFLATOS DE 2-OXO-1-NORBORNILLO CON REACTIVOS DE GRIGNARD: SÍNTESIS ENANTIOESPECÍFICA DE 1-ACIL- Y 1-HIDROXIALQUILBICICLO[2.1.1]HEXANOS.

Como se comentó en el apartado 4.12., la reducción del triflato de 3,3-dimetil-2-oxo-1-norbornilo **215c** con LAH, tiene lugar con contracción del anillo norbornánico para generar el alcohol **267c** (ver esquema 104), a diferencia de lo que ocurría en la reducción de **215b** y **215d**, en idénticas condiciones, que conduce a los correspondientes norbornanodiolos (**266b** y **266d**), (ver esquemas 103 y 106). Esta diferencia de comportamiento de dichos triflatos de 2-oxo-1-norbornilo frente a LAH se explicaba en función del impedimento estérico existente en el intermedio **268c**, debido a la presencia del grupo *gem*-dimetilo en la posición C3 (ver esquema 105).

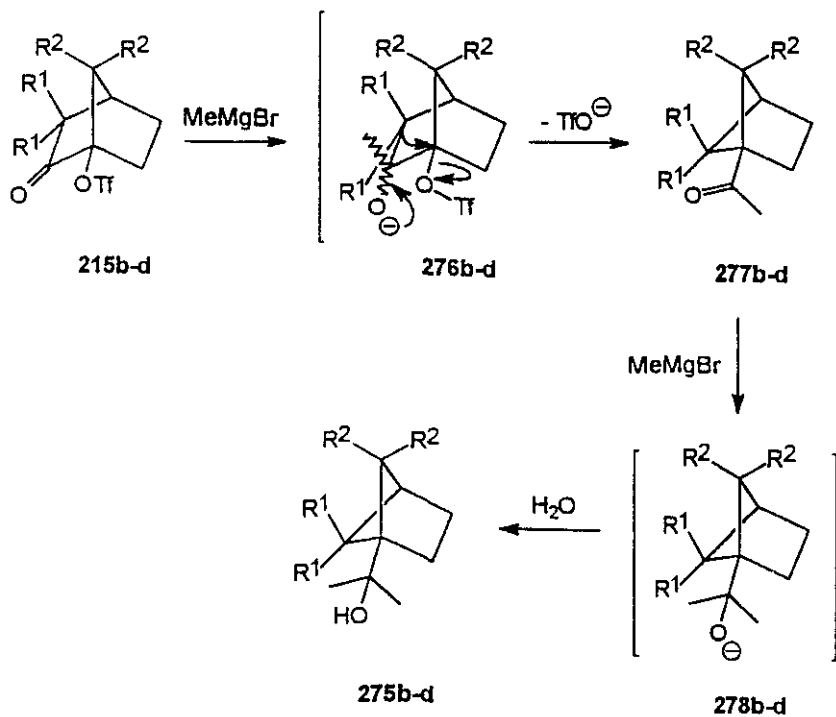
Esto nos llevó a plantearnos el uso de otros nucleófilos más voluminosos que el hidruro, con el objeto de conseguir la fragmentación del enlace C2-C3 en los triflatos de 2-oxo-1-norbornilo (**215c-d**), con la consiguiente contracción de anillo, antes de que se produzca la fisión del enlace oxígeno-azufre, lo cual constituiría un método sencillo para la obtención de derivados cabeza de puente del biciclo[2.1.1]hexano. De esta forma, se ha llevado a cabo la reacción de diferentes triflatos de 2-oxo-1-norbornilo, como triflato de (\pm)-2-oxo-1-norbornilo (**215b**), triflato de (+)-(1*R*)-3,3-dimetil-2-oxo-1-norbornilo (**215c**), triflato de (+)-(1*R*)-7,7-dimetil-2-oxo-1-norbornilo (**215d**) con bromuro de metilmagnesio, obteniéndose los alcoholes de contrac-

ción **275b-d**. Las condiciones de reacción, así como los rendimientos obtenidos se muestran en el esquema 115.



Esquema 115

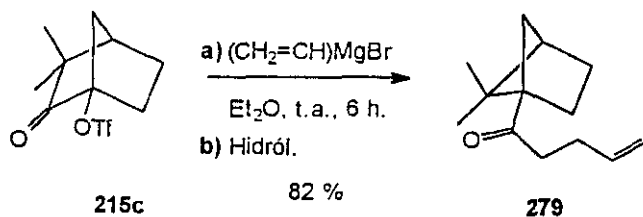
El mecanismo de reacción es análogo al indicado en el apartado 4.12. (esquema 104); la adición del nucleófilo al doble enlace carbono-oxígeno del correspondien-



Esquema 116

te triflato de 2-oxo-1-norbornilo (**215b-d**), genera el alcóxido intermedio **276b-d**, que experimenta contracción de anillo mediante ruptura del enlace carbono-carbono C2-C3 formando la metilcetona **277b-d**, esta cetona es capturada por el bromuro de metilmagnesio en exceso presente en el medio de reacción para formar el alcóxido **278b-d**, precursor inmediato del 1-biciclo[2.1.1]hexanometanol (**275b-d**), (esquema 116). La utilización de bromuro de metilmagnesio en cantidades estequiométricas, no conduce a la formación exclusiva de la metilcetona **277b-d** (esquema 116), si no a una mezcla formada por el triflato de partida (**215b-d**), la correspondiente metilcetona **277b-d** y el alcohol **275b-d**.

Cuando se lleva a cabo la reacción de triflato de (+)-(1*R*)-3,3-dimetil-2-oxo-1-norbornilo (**215c**), con bromuro de vinilmagnesio, en las mismas condiciones a las indicadas en el esquema 115, se obtiene la cetona **279**, (esquema 117).

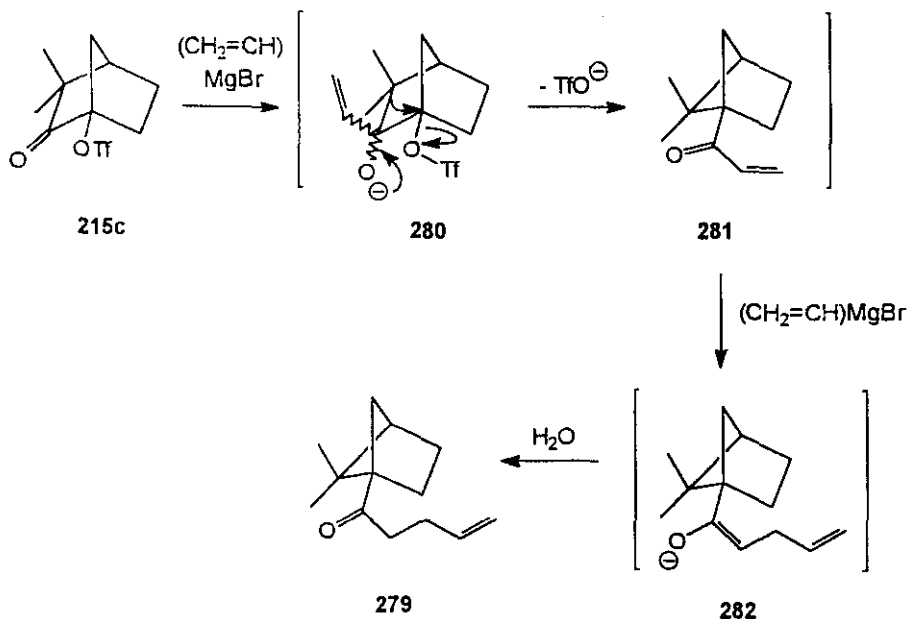


Esquema 117

La formación de **279** puede explicarse a través de la formación de la correspondiente vinilcetona de contracción **281**, análoga a **277b-d** (esquema 116). Esta vinilcetona experimenta la *adición de Michael* de una segunda molécula de bromuro de vinilmagnesio para formar el enolato **282**, precursor inmediato de **279** por hidrólisis, (esquema 118).

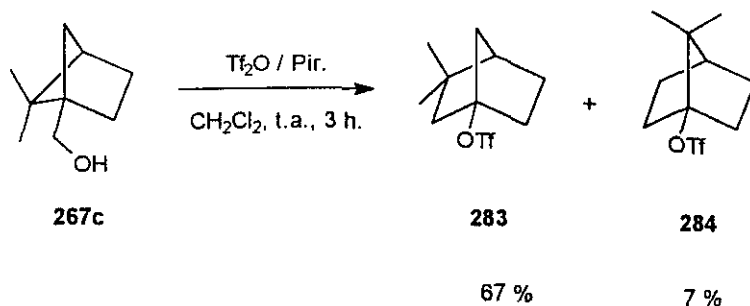
Es de destacar que los valores de $[\alpha]_D$ obtenidos para los alcoholes enantiómeros **275c** y **275d** (ver esquema 115) son iguales; esto constituye una prueba de la enantioespecificidad del procedimiento sintético utilizado para la obtención de dichos alcoholes, puesto que los productos de partida son diferentes. Además esto también prueba la enantioespecificidad de todos los procesos intermedios implicados en la

síntesis de dichos derivados del 1-biciclo[2.1.1]hexanometanol **275c** y **275d**: a) preparación de triflatos de 2-metilén-1-norbornilo (apartados 4.1. y 4.2.), b) ozonólisis de dichos triflatos (apartado 4.8.) y c) adición de reactivos de *Grignard* a triflatos de 2-oxo-1-norbornilo (este apartado).



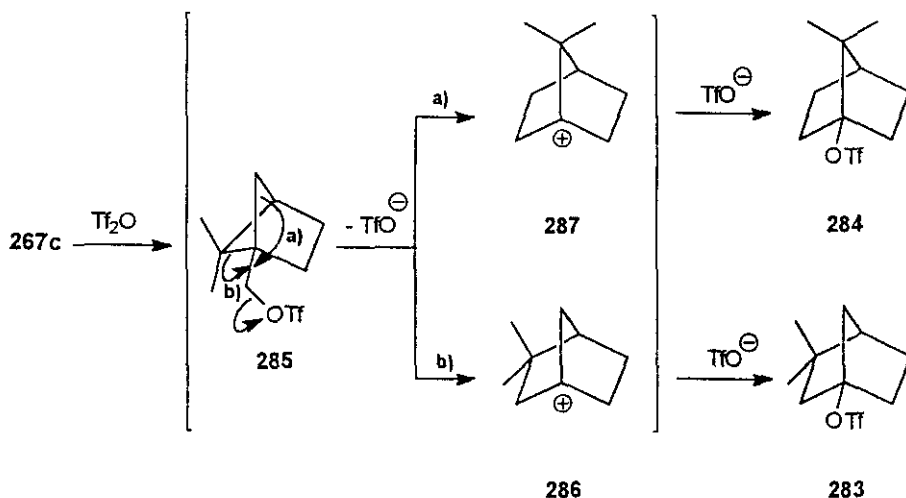
Esquema 118

Recientemente, en nuestro grupo de investigación^{30j} se ha comprobado que la reacción de (+)-(1*R*)-5,5-dimetil-1-biciclo[2.1.1]hexanometanol (**267c**) con anhídrido triflico y piridina, transcurre con expansión de anillo conduciendo a una mezcla formada por los triflatos de 1-norbornilo **283** y **284**. Las condiciones de reacción, así como los rendimientos obtenidos, se muestran en el esquema 119.



Esquema 119

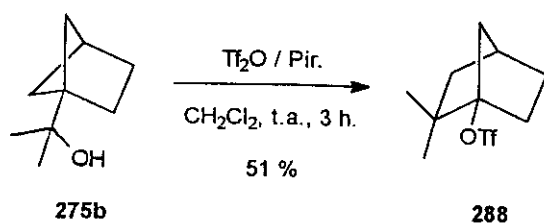
El mecanismo (esquema 120) parece consistir en la expansión concertada de anillo en el triflato intermedio; esta expansión está favorecida por la elevada tensión que poseen los derivados del biciclo[2.1.1]hexano, (ver apartado 2.5.).



Esquema 120

La mayor facilidad de transposición del enlace carbono-carbono C5-C1, frente a la del C6-C1 (dada por la proporción de triflatos 283 y 284 obtenida, esquema 119), avala el carácter concertado de dicha expansión. En efecto, el impedimento estérico que ejerce el grupo *gem*-dimetilo en el triflato intermedio 285, debe favorecer aquella conformación que disponga el grupo trifiloxilo más alejado posible de dicho grupo *gem*-dimetilo, ésto favorecería la transposición del enlace C5-C1 (disposición *quasi*-antiperiplanar al enlace carbono-oxígeno), concertada con la salida del grupo triflato, que conduciría al carbocatión cabeza de puente 286, precursor del triflato mayoritario 283, (esquema 120).

De forma análoga, la reacción de (\pm) - α,α -dimetil-1-biciclo[2.1.1]hexanometanol (275b) con anhídrido trifílico y piridina, en las mismas condiciones a las descritas en el esquema 119, conduce a la formación de triflato de (\pm) -2,2-dimetil-1-norbornilo (288), (esquema 121).



Esquema 121

Es de destacar que la preparación de los triflatos de 1-norbornilo **283**, **284** y **288** (ver esquema 119), resulta difícil por otras rutas sintéticas^{30j}.

5. Parte Experimental

5.1. CONSIDERACIONES PRELIMINARES.

Los disolventes se han purificado y secado según los procedimientos habituales existentes para cada caso¹³³. Los reactivos utilizados se obtuvieron de distintas casas comerciales y se han empleado sin purificaciones adicionales; para los sustratos ópticamente activos de partida se comprobó la pureza óptica que especificaba la casa comercial ((+)-(1*R*)-alcanfor, Fluka: $[\alpha]_D^{20} +43,5$ ($c=10$, EtOH); (-)-(1*R*)-fencona, Aldrich: $[\alpha]_D^{24} -50,5$ (sin disolvente); (-)-(E)-(1*R*)-1,7,7-trimetil-2-norbornanoxima (oxima del alcanfor), Fluka: $[\alpha]_D^{20} -40,5$ ($c=5$, EtOH). Para la separación y purificación de productos mediante cromatografía de elución se ha utilizado como soporte gel de sílice Merck-77340.1000 (70-230 mesh ASTM). Los puntos de fusión y de ebullición se describen sin corregir.

El análisis estructural de los distintos compuestos se ha realizado con el siguiente instrumental.

Espectroscopía ¹H-RMN:

Varian XL 300 (300 MHz) y Bruker-AC 250 (250 MHz).

El análisis de los datos de ¹H-RMN se encuentra expresado de la siguiente forma: Desplazamiento químico (δ) en ppm (se ha empleado TMS o CDCl₃ como patrón interno), multiplicidad de la señal (s = singlete, d = duplete, t = triplete, m = multiplete y a = ancha), constante de acoplamiento (J) en Hertzios y número de protones tras la integración.

Espectroscopía ¹³C-RMN:

Varian XL 300 (300 MHz) y Bruker-AC 250 (250 MHz).

Los espectros se han registrados mediante la técnica de desacoplamiento de *banda ancha*.

El análisis de los datos de ¹³C-RMN se encuentra expresado de la siguiente forma: Desplazamiento químico (δ) en ppm, multiplicidad de la señal (cuando existe acoplamiento con otros núcleos activos distintos de protón) y asignación. Junto con con los datos del espectro desacoplado (banda ancha), se indica si se ha utilizado alguna técnica adicional (como APT o DEPT-135°) para la asignación.

Espectroscopía IR:

Perkin-Elmer 781

La realización del espectro IR de los distintos compuestos se ha realizado disolviendo la muestra en CCl_4 o CHCl_3 , y disponiendo dicha disolución en células de compensación; para las muestras sólidas insolubles en los disolventes anteriores, se ha utilizado la técnica de la dispersión en KBr y formación de pastilla por prensado.

El análisis del espectro IR se encuentra expresado de la siguiente forma:

Número de ondas de la absorción IR (ν) en cm^{-1} e intensidad de la absorción (d = débil, m = media, f = fuerte y mf = muy fuerte).

Cromatografía de gases (CG):

Perkin-Elmer Sigma 300 y Perkin-Elmer Sigma 3.

Ambos con sistema de inyección de división de flujo y detector FID.

Temperatura de la cámara de inyección y del detector: 220°C .

Temperatura del horno: $80\text{--}180^\circ\text{C}$, dependiendo de la muestra.

Tipo de columna: capilar de sílice fundida, 25 m de longitud.

Fase estacionaria: goma de silicona OV-101.

Gas portador: nitrógeno.

Espectrometría de masas (EM):

Varian MAT-711, con analizador de doble enfoque.

Fuente de ionización: impacto electrónico.

Energía de ionización: 100 eV.

El análisis de datos se encuentra expresado de la siguiente forma:

Masa relativa del fragmento respecto de la carga del electrón (m/e), se especifica el fragmento molecular como M^+ y la intensidad de la fragmentación en *tanto por ciento* respecto de la fragmentación más intensa o base (B).

Espectrometría de masas acoplada a cromatografía de gases (EM/CG):

Espectrómetro de masas Shimadzu QP-5000 acoplado a cromatógrafo de gases Shimadzu 17A, con sistema de inyección con división de flujo y analizador cuadrupolar.

Fuente de ionización: impacto electrónico.

Energía de ionización: 60 eV.

Temperatura de la cámara de inyección: 220°C.

Temperatura del horno: 80-180°C, dependiendo de la muestra.

Tipo de columna: capilar de sílice fundida, 30 m de longitud.

Fase estacionaria: goma de silicona TRB-1.

Gas portador: helio

El análisis de datos se encuentra expresado de la misma forma indicada anteriormente para la técnica EM.

Polarimetría:

Perkin-Elmer 241

La medida se ha realizado en células de cuarzo de 1 dm de longitud y 1 ml de capacidad.

La actividad óptica de la muestra se expresa de la siguiente forma:

Rotación molecular específica ($[\alpha]_D^t$, donde t es la temperatura a la que se realiza la medida, y D es la radiación de emisión del mercurio, utilizada), la concentración empleada y el disolvente utilizado.

Análisis de Rayos-X:

Difratómetro de monocristal Enraf-Nonius-CAD4, con monocromador de grafito.

Las difracciones se han realizado a temperatura ambiente, utilizando la radiación de emisión del cobre CuK_α .

Quiero agradecer en este apartado la inestimable ayuda de los Profs. Drs. E. Teso Vilar y A. García Fraile (*Universidad Nacional de Educación a Distancia*) a la hora de elucidar los distintos datos estructurales de los compuestos que se han obtenido durante la realización de este trabajo; también a la Dra. C. Maichle (*Universität Tübingen*, Alemania) por la realización de los espectros de Rayos-X.

5.2. SÍNTESIS DE (\pm) -1-METIL-2-NORBORNANONA (55b)^{134, 6e}.

5.2.1. (\pm) -2-*exo*-Metil-2-norbornanol (289).

Sobre 4,00 g (166,7 mmol) de magnesio en 200 ml de éter etílico anhidro se adicionan lentamente y con agitación 22,70 g (159,9 mmol) de yoduro de metilo

disuelto en 30 ml de éter etílico anhidro. Finalizada la adición se calienta la mezcla de reacción durante 30 minutos a reflujo. A continuación se enfría a 0°C y se adicionan 10,00 g (90,9 mmol) de (\pm)-2-norbornanona (**74**) disueltos en 30 ml de éter etílico anhidro, seguidamente se calienta una hora a reflujo.

Finalizada la reacción, se enfría a 0°C y se hidroliza con 50 ml de disolución saturada de cloruro amónico, adicionándose a continuación 20 ml de ácido clorhídrico al 10% para disolver el hidróxido de magnesio formado. La fase etérea se separa, extrayéndose la fase acuosa con éter etílico (4x50 ml).

El extracto orgánico se lava con disolución saturada de cloruro sódico (3x50 ml) hasta pH neutro, secándose sobre sulfato magnésico anhidro.

Eliminado el disolvente a presión reducida se obtienen 11,00 g de (\pm)-2-*exo*-metil-2-norbornanol (**289**), Rto. 96 %.

IR (CCl₄) ν : 3600 (d), 3400 (m), 2950 (mf), 2860 (f), 1460 (m), 1440 (m), 1370 (m), 1360 (m), 1310 (m), 1220 (m), 1190 (m), 1100 (m), 1075 (m), 1000 (m) cm⁻¹.

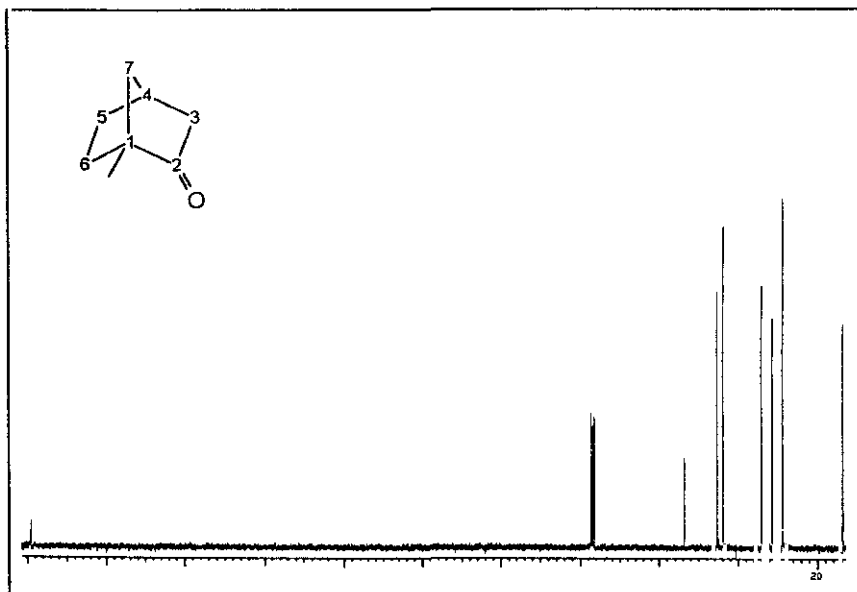
5.2.2. (\pm)-1-Metil-2-norbornanona (**55b**).

Sobre una disolución de 27,00 g (91,8 mmol) de dicromato potásico y 70,0 ml de ácido sulfúrico concentrado en 250 ml de agua, se adicionan lentamente y con agitación 11,00 g (87,3 mmol) de (\pm)-2-*exo*-metil-2-norbornanol (**289**). La mezcla de reacción se agita durante 12 horas a temperatura ambiente.

Finalizada la reacción, la mezcla se destila por arrastre de vapor, extrayéndose el destilado con cloruro de metileno (4x50 ml).

El extracto orgánico se lava con disolución saturada de cloruro sódico (3x25 ml), secándose sobre sulfato magnésico anhidro.

Eliminado el disolvente a presión reducida, la (\pm)-1-metil-2-norbornanona (**55b**) se purifica por destilación, obteniéndose 6,90 g, Rto. 64 %. P.e.: 60,0-62,0°C (15 mm de Hg).



IR (CCl₄) ν : 2960 (f), 2870 (m), 1740 (f), 1450 (d), 1405 (d), 1060 (m) cm⁻¹.

¹H-RMN (300, CDCl₃) δ : 2,53 (m, 1H), 2,07 (dt, 17,6 Hz, 3,5 Hz, 1H), 1,89 (dd, 17,6 Hz, 3,5 Hz, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,60-1,30 (m, 5H), 1,11 (s, 3H) ppm.

¹³C-RMN (300, CDCl₃) δ : 219,1 (C2), 53,6 (C1), 45,5 (C3), 44,0 (C7), 34,1 (C4), 31,6 (C6), 28,8 (C5), 13,8 (Me) ppm.

5.3. PREPARACIÓN DE ANHIDRIDO TRÍFLICO¹³⁵.

Sobre 36,00 g (240,0 mmol) de ácido triflúrico se adicionan 27,00 g (190,0 mmol) de pentóxido de fósforo, calentándose a continuación hasta que destila el anhídrido, P.e.:

79-83°C. Se obtienen 28,00-32,00 g de anhídrido trifílico, Rto. 83-91 %.

Es conveniente redestilar el anhídrido obtenido sobre pentóxido de fósforo cada vez que vaya a ser empleado para una síntesis de triflatos, ya que posee una gran afinidad por el agua, hidrolizándose rápidamente.

IR (CCl₄) ν : 1470 (f), 1240 (f), 1130 (f) cm⁻¹.

5.4. REACCIÓN DE 1-METIL-2-NORBORNANONAS CON ANHÍDRIDO TRÍFLICO EN AUSENCIA DE NUCLEÓFILOS: SÍNTESIS DE TRIFLATOS DE 2-METILÉN-1-NORBORNILO. MÉTODO GENERAL.

Sobre una disolución, enfriada a 0°C, de 10,0 mmol de la correspondiente 1-metil-2-norbornanona y 15,0 mmol de DIMPA (*N,N*-diisobutil-2,4-dimetil-3-pentilamina) en 15 ml de cloruro de metileno anhidro, se adicionan lentamente y con agitación 11,0 mmol de anhídrido trifílico disueltos en 10 ml de cloruro de metileno anhidro. Se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente, manteniéndose la agitación durante 24 horas. El progreso de la reacción se controla por cromatografía de gases o espectroscopía infrarroja.

Finalizada la reacción, se elimina el cloruro de metileno a presión reducida. El residuo se extrae con *n*-pentano (5x20 ml), en el cual es insoluble el triflato de la base, con lo que ésta puede recuperarse.

El extracto orgánico se lava con ácido clorhídrico al 10% (3x50 ml) para eliminar el exceso de base, con disolución saturada de bicarbonato sódico (1x50 ml), y finalmente con disolución saturada de cloruro sódico (2x50 ml) hasta pH neutro, secándose sobre sulfato magnésico anhidro.

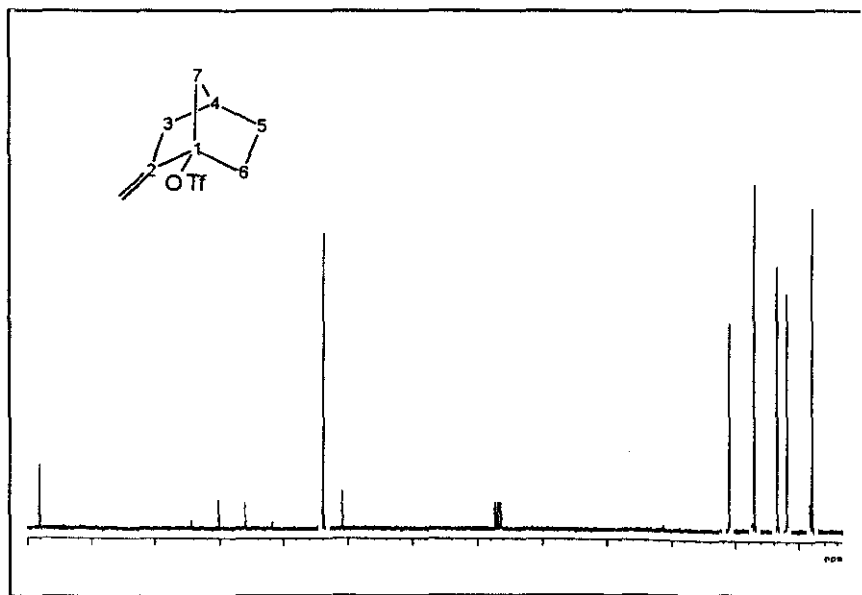
Eliminado el disolvente a presión reducida, se obtiene una mezcla constituida por los correspondientes triflatos de 2-metilén-1-norbornilo y 2-metil-1-norbornenilo. La separación y purificación de ambos compuestos se realiza mediante cromatografía

de elución, utilizando gel de sílice como soporte y n-pentano como eluyente.

5.4.1. Triflato de (\pm)-2-metilén-1-norbornilo (**59b**).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.4., se hacen reaccionar 9,00 g (72,6 mmol) de (\pm)-1-metil-2-norbornanona (**55b**). Se obtienen 14,50 g de una mezcla constituida por un 77 % de triflato de (\pm)-2-metilén-1-norbornilo (**59b**) y un 23 % de triflato de (\pm)-2-metil-1-norbornenilo (**60b**); Rto. 78 %. Un mayor rendimiento en triflato de (\pm)-2-metilén-1-norbornilo (**59b**) puede conseguirse mediante isomerización del triflato de (\pm)-2-metil-1-norbornenilo (**60b**), (ver apartado 5.5.1.).

*Triflato de (\pm)-2-metilén-1-norbornilo (**59b**):*



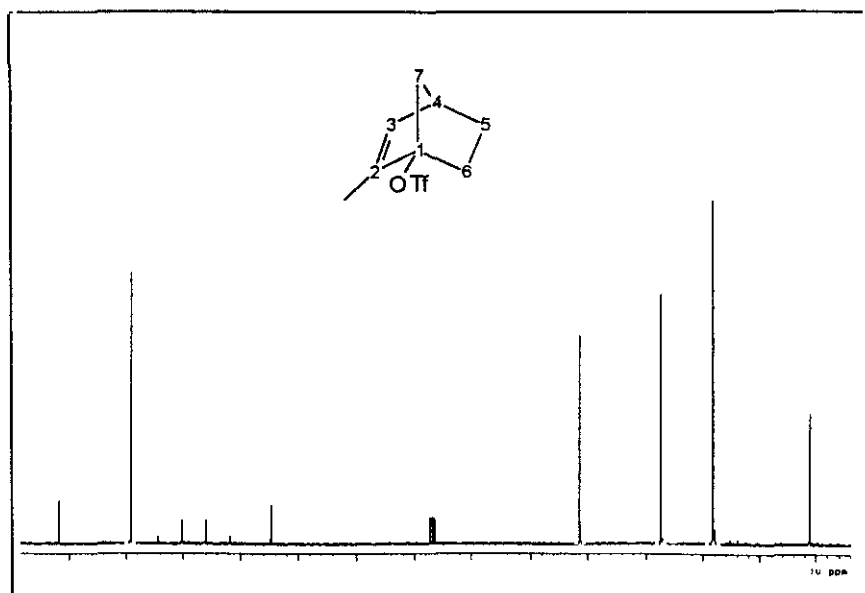
IR (CCl_4) ν : 3080 (d), 2990 (f), 1670 (d), 1410 (mf), 1390 (f), 1240 (f), 1220 (mf), 1140 (mf), 1040 (f), 990 (f), 930 (f), 910 (f), 900 (f), 860 (f), 610 (f) cm^{-1} .

^1H -RMN (300, CDCl_3) δ : 5,10 (t, 2,5 Hz, 1H), 4,85 (t, 2,5 Hz, 1H), 2,45 (dm, 13,7 Hz, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,25-1,75 (m, 6H), 1,47 (m, 1H) ppm.

^{13}C -RMN (300, CDCl_3) δ : 148,1 (C2), 118,2 (c, 301,2 Hz, CF_3), 103,9 ($=\text{CH}_2$), 101,0 (C1), 41,1 (C7), 37,1 (C3), 33,5 (C6), 32,0 (C4), 28,0 (C5) ppm.

EM m/e (%B): 256 (M^+ , 20), 228 (20), 227 (75), 123 (33), 107 (16), 106 (26), 105 (12), 97 (27), 95 (88), 91 (55), 79 (43), 67 (80), 55 (63), 41 (100).

Triflato de (\pm)-2-metil-1-norbornenilo (**60b**):



IR (CCl_4) ν : 3060 (d), 3000 (m), 2970 (f), 1410 (f), 1400 (f), 1245 (f), 1210 (mf), 1140 (f), 1020 (f), 990 (f), 930 (f), 900 (f) cm^{-1} .

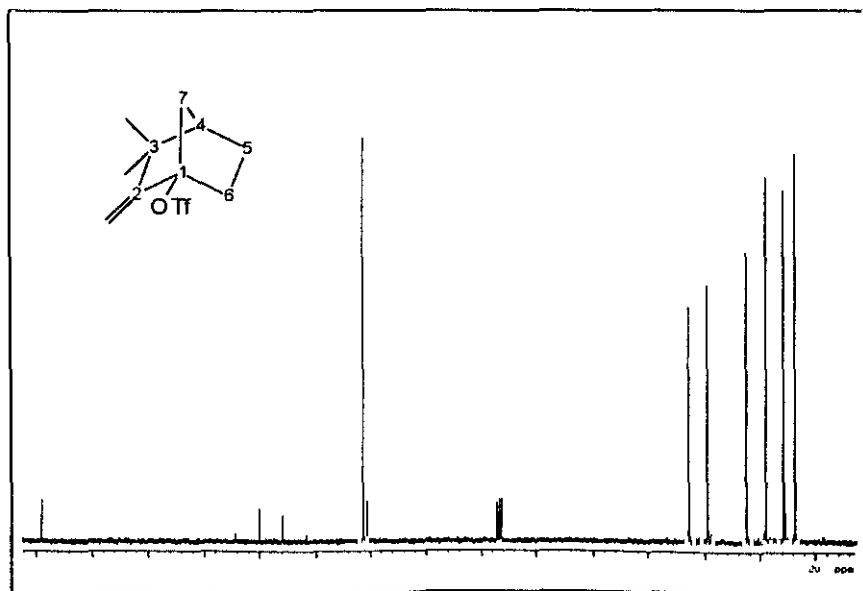
^1H -RMN (300, CDCl_3) δ : 5,71 (s, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,12 (dd, 10,6 Hz, 3,5 Hz, 1H), 2,08-1,91 (m, 2H), 1,89 (d, 7,5 Hz, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,55 (m, 1H), 1,26 (m, 1H) ppm.

^{13}C -RMN (300, CDCl_3) δ : 141,9 (C2), 129,2 (C3), 118,1 (c, 320,4 Hz, CF_3), 104,8 (C1), 51,4 (C7), 37,5 (C4), 28,4 (C6), 28,3 (C5), 11,2 (Me) ppm.

EM m/e (%B): 256 (M^+ , 2), 228 (9), 95 (100), 67 (33), 41 (18).

5.4.2. Triflato de (1R)-3,3-dimetil-2-metilén-1-norbornilo (59c).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.4., se hacen reaccionar 9,00 g (59,2 mmol) de (1R)-1,7,7-trimetil-2-norbornanona (55c, alcanfor). Se obtienen 15,97 g de triflato de (1R)-3,3-dimetil-2-metilén-1-norbornilo (59c), Rto. 95 %. $[\alpha]_D^{20}$ -22,6 ($c=1,60$, MeOH).



IR (CCl_4) ν : 3080 (d), 2960 (m), 1670 (d), 1410 (mf), 1390 (f),

1245 (f), 1220 (mf), 1120 (f), 1150 (mf), 960 (f), 930 (f), 900 (f), 610 (f) cm^{-1} .

^1H -RMN (300, CDCl_3) δ : 5,07 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 2,36 (dc, 9,3 Hz, 2,2 Hz, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,06 (dd, 9,3 Hz, 1,2 Hz, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,86-1,70 (m, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,11 (s, 3H) ppm.

^{13}C -RMN (300, CDCl_3) δ : 159,0 (C2), 118,3 (c, 311,1 Hz, CF_3), 101,4 ($=\text{CH}_2$), 100,5 (C1), 43,0 (C4), 41,9 (C3), 39,7 (C7), 32,7 (C6), 29,1 (Me), 25,8 (Me), 23,8 (C5) ppm.

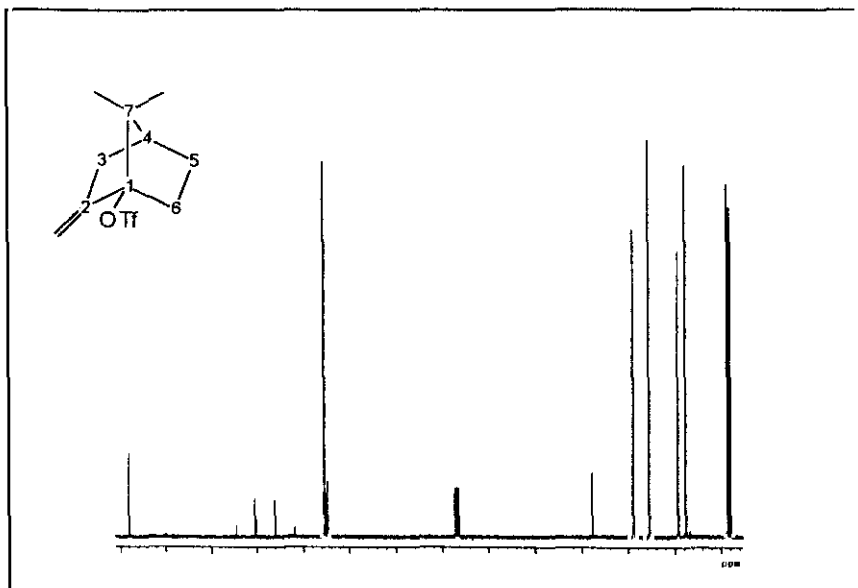
EM m/e (%B): 284 (M^+ , 75), 269 (3), 241 (100), 135 (27), 134 (72), 109 (32), 107 (30), 92 (74), 91 (83), 69 (68).

5.4.3. Triflato de (1S)-7,7-dimetil-2-metilén-1-norbornilo (59d).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.4., se hacen reaccionar 9,00 g (59,2 mmol) de (1R)-1,3,3-trimetil-2-norbornanona (55d, fencona). Se obtienen 15,63 g de una mezcla constituida por un 84 % de triflato de (1S)-7,7-dimetil-2-metilén-1-norbornilo (59d), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +16,5$ (c=5,30, MeOH) y un 16 % de triflato de (1S)-2,7,7-trimetil-1-norbornenilo (60d), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +1,1$ (c=0,99, MeOH); Rto 93%. Un mayor rendimiento en triflato de (1S)-7,7-dimetil-2-metilén-1-norbornilo (59d) puede conseguirse mediante isomerización del triflato de (1S)-2,7,7-trimetil-1-norbornenilo (60d), (ver apartado 5.5.2.).

Triflato de (1S)-7,7-dimetil-2-metilén-1-norbornilo (59d):

IR (CCl_4) ν : 3085 (d), 2995 (f), 2970 (f), 1670 (d), 1410 (mf), 1390 (f), 1250 (f), 1220 (mf), 1150 (mf), 1010 (f), 940 (f), 920 (f), 910 (f) cm^{-1} .



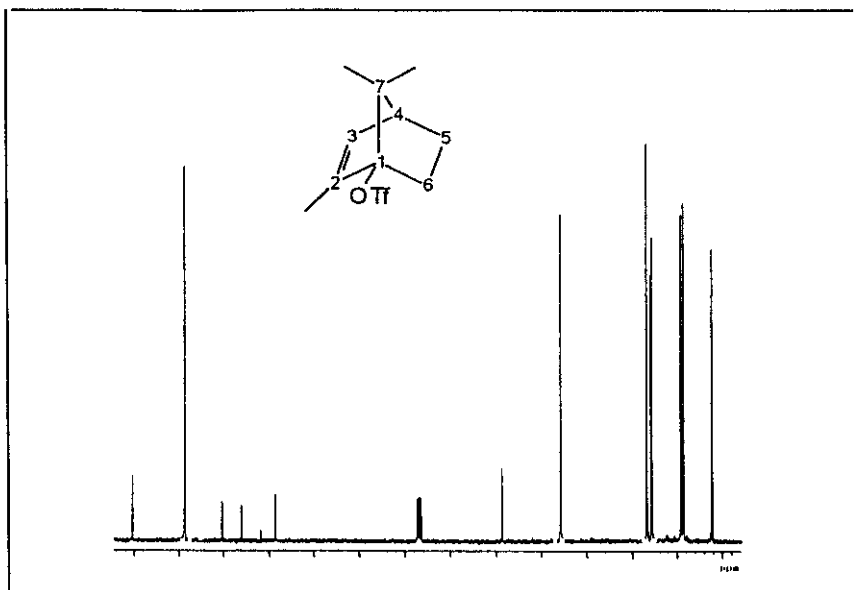
^1H -RMN (300, CDCl_3) δ : 5,15 (t, 2,4 Hz, 1H), 4,91 (t, 2,4 Hz, 1H), 2,58 (dm, 15,3 Hz, 1H), 2,45 (td, 12,5 Hz, 4,0 Hz, 1H), 1,78 (t, 4,5 Hz, 1H), 2,20-2,00 (m, 3H), 1,48 (ddd, 12,5 Hz, 10,5 Hz, 5,4 Hz, 1H), 1,09 (s, 3H), 0,97 (s, 3H) ppm.

^{13}C -RMN (300, CDCl_3) δ : 148,1 (C2), 118,3 (c, 316,7 Hz, CF_3), 105,5 ($=\text{CH}_2$), 105,1 (C1), 47,9 (C7), 39,0 (C4), 35,5 (C3), 29,3 (C6), 27,7 (C5), 18,7 (Me), 18,6 (Me) ppm.

EM m/e (%B): 284 (M^+ , 43), 269 (2), 257 (2), 256 (2), 151 (100), 135 (2), 134 (32), 133 (36).

Triflato de (1S)-2,7,7-trimetil-1-norbornenilo (60d):

IR (CCl_4) ν : 3050 (d), 2995 (m), 2960 (f), 1410 (f), 1390 (f), 1250 (f), 1210 (mf), 1140 (f), 1020 (f), 990 (f), 930 (f), 900 (f), 620 (f) cm^{-1} .



^1H -RMN (300, CDCl_3) δ 5,70 (c, 1,7 Hz, 1H), 2,35-2,05 (m, 4H), 1,80 (d, 1,7 Hz, 3H), 1,22 (ddd, 11,7 Hz, 9,0 Hz, 3,0 Hz, 1H), 1,01 (s, 3H), 0,98 (s, 3H) ppm.

^{13}C -RMN (300, CDCl_3) δ : 140,4 (C2), 128,7 (C3), 118,3 (c, 316,7 Hz, CF_3), 108,6 (C1), 58,8 (C7), 45,7 (C4), 26,8 (C6), 25,7 (C5), 19,1 (Me), 18,6 (Me), 12,3 (Me-C=C) ppm.

EM m/e (%B): 284 (M^+ , 36), 269 (8), 151 (100), 135 (35), 123 (38), 119 (21), 109 (56).

5.5. ISOMERIZACIÓN DE TRIFLATOS DE 2-METIL-1-NORBORNENILO - LO. MÉTODO GENERAL.

Sobre una disolución, enfriada a -15°C , de 12,0 mmol del correspondiente triflato de 2-metil-1-norbornenilo en 30 ml de cloruro de metileno anhidro, se adicionan lentamente y con agitación 3,0 mmol de ácido triflico. Se mantiene la mezcla de reacción a -15°C , agitándose durante 15 minutos. El progreso de la reacción se

controla por cromatografía de gases.

Finalizada la reacción, se hidroliza con 50 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico, extrayéndose con cloruro de metileno (5x20 ml). El extracto orgánico se lava con disolución saturada de cloruro sódico (2x20 ml) hasta pH neutro, secándose sobre sulfato magnésico.

Eliminado el disolvente a presión reducida se obtiene una mezcla formada por los correspondientes triflato de 2-metil-1-norbornenilo y 2-metilén-1-norbornilo. La separación y purificación de ambos compuestos se realiza según se describe en el apartado 5.4.

5.5.1. Isomerización de triflato de (\pm)-2-metil-1-norbornenilo (**60b**).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.5., se hacen reaccionar 3,00 g (11,7 mmol) de triflato de (\pm)-2-metil-1-norbornenilo (**60b**). Se obtienen 2,94 g de una mezcla formada por un 26 % de triflato de (\pm)-2-metil-1-norbornenilo (**60b**) y un 74 % de triflato de (\pm)-2-metilén-1-norbornilo (**59b**), (ver apartado 5.4.1.); Rto. 98 %.

5.5.2. Isomerización de triflato de (1S)-2,7,7-trimetil-1-norbornenilo (**60d**).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.5., se hacen reaccionar 3,50 g (12,3 mmol) de triflato de (1S)-2,7,7-trimetil-1-norbornenilo (**60d**). Se obtienen 3,36 g de una mezcla formada por un 11 % de triflato de (1S)-2,7,7-trimetil-1-norbornenilo (**60d**) y un 88 % de triflato de (1S)-7,7-dimetil-2-metilén-1-norbornilo (**59d**), (ver apartado 5.4.3.); Rto. 96 %.

5.6. REACCIÓN DE 1-METIL-2-NORBORNANONAS CON ANHIDRIDO TRÍFLICO EN PRESENCIA DE NUCLEÓFILO. MÉTODO GENERAL.

Sobre una mezcla, enfriada a 0°C, de 10,0 mmol de la correspondiente 1-metil-2-norbornanona y 25,0 mmol del correspondiente nucleófilo (acetonitrilo o yoduro sódico) en 15 ml de cloruro de metileno anhidro, se adicionan lentamente y con agitación 11,0 mmol de anhídrido triflico, disueltos en 10 ml de cloruro de metileno anhidro. Se deja que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente, manteniéndose la agitación durante 24 horas. El progreso de la reacción se controla por cromatografía de gases o espectroscopía infrarroja.

Finalizada la reacción, se hidroliza con 100 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico, extrayéndose con cloruro de metileno (2x25 ml). El extracto orgánico se lava con disolución saturada de cloruro sódico (2x20 ml) hasta pH neutro, secándose sobre sulfato magnésico.

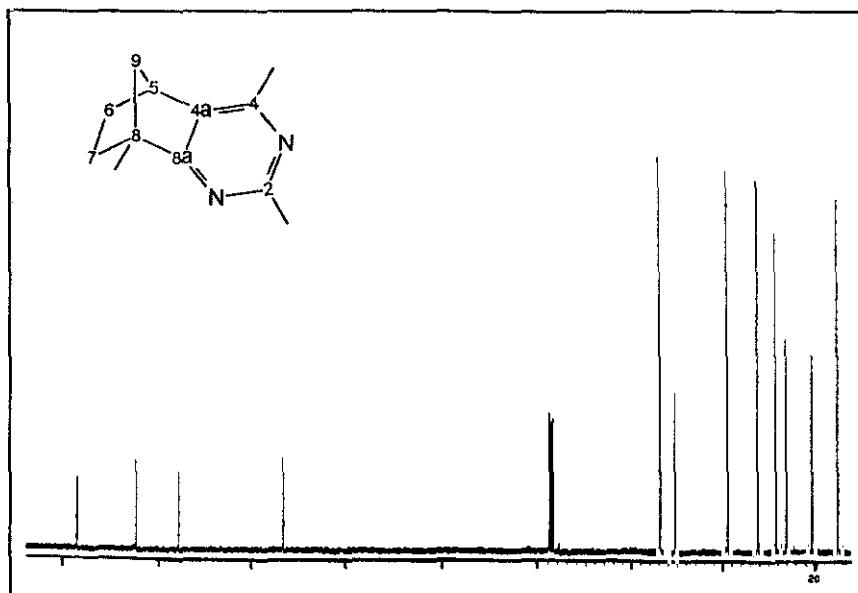
Eliminado el disolvente a presión reducida, el bruto de reacción se purifica mediante el método más adecuado para cada caso.

5.6.1. (\pm)-2,4,8-Trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanobenzo[d]pirimidina (183).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.6., y utilizando como nucleófilo acetonitrilo, se hacen reaccionar 1,00 g (8,1 mmol) de (\pm)-1-metil-2-norbornanona (**55b**). Se obtienen 0,31 g de (\pm)-2,4,8-trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanobenzo[d]pirimidina (**183**), Rto. 20 %.

La separación y purificación se realizó mediante cromatografía de elución, utilizando gel de sílice como soporte y hexano como eluyente.

IR (CCl₄) ν : 1600 (m), 1570 (mf), 1410 (f).



^1H -RMN (300, CDCl_3) δ : 3,30 (s, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,56-1,49 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,20-1,11 (m, 2H) ppm.

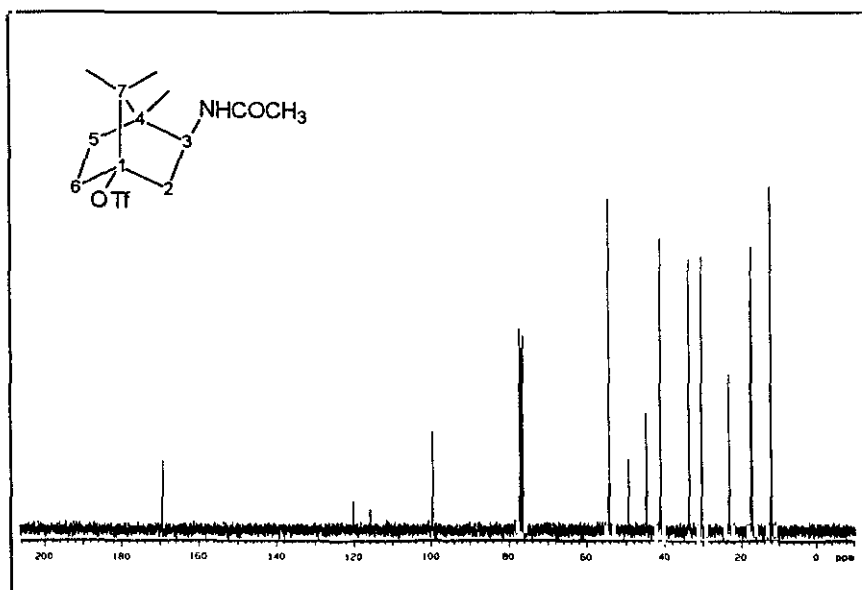
^{13}C -RMN (300, CDCl_3) δ : 177,8 (C8a), 164,5 y 155,5 (C2 y C4), 134,3 (C4a), 53,6 (C9), 50,3 (C8), 38,9 (C5), 32,3 y 28,3 (C6 y C7), 26,1 (Me-C=N), 20,6 (Me-C=N), 15,1 (Me) ppm.

5.6.2. Triflato de (\pm)-3-*exo*-acetamido-4,7,7-trimetil-1-norbornilo (184).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.6., y utilizando como nucleófilo acetonitrilo, se hacen reaccionar 2,00 g (13,2 mmol) de (1*R*)-1,7,7-trimetil-2-norbornanona (55c, alcanfor). Se obtienen 3,95 g de una mezcla constituida por un 53 % de triflato de (\pm)-3-*exo*-acetamido-4,7,7-trimetil-1-norbornilo (184), P.f. 120,8-121,4°C; un 16 % de triflato de (\pm)-3,3-dimetil-2-metilén-1-norbornilo (59c) (ver apartado 5.4.2.); y un 31 % de triflato de (\pm)-2,2-dimetil-3-metilén-1-norbornilo³⁴ⁱ (61c); Rto. 95 %.

La separación y purificación de los productos obtenidos se realizó mediante cromatografía de elución, utilizando gel de sílice como soporte y éter etílico como eluyente. El triflato de (\pm)-3-*exo*-acetamido-4,7,7-trimetil-1-norbornilo (184) puede también purificarse por recristalización de hexano.

Triflato de (\pm)-3-*exo*-acetamido-4,7,7-trimetil-1-norbornilo (184).



IR (KBr) ν : 3290 (f), 3080 (d), 1640 (mf), 1550 (f), 1410 (f), 1390 (f), 1250 (f), 1210 (mf), 1150 (f), 950 (f), 910 (f), 900 (f) cm^{-1} .

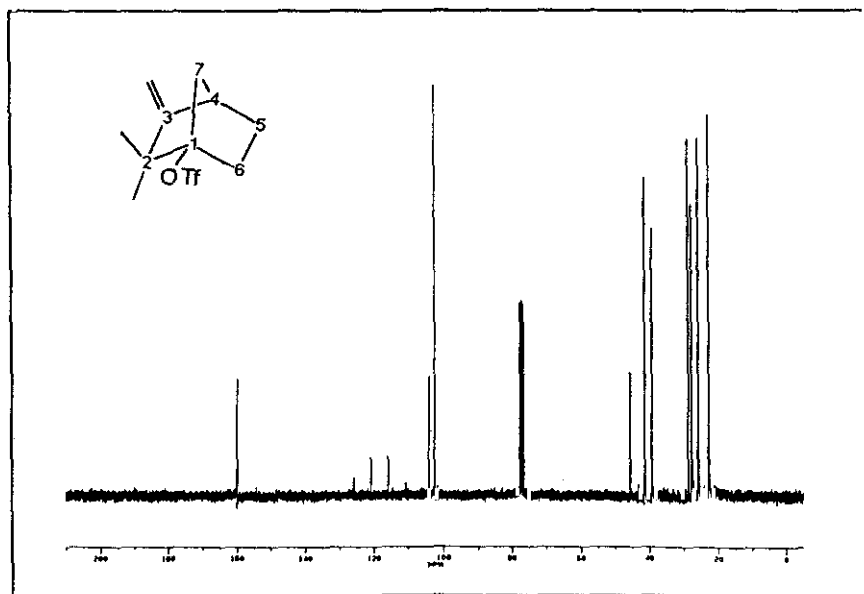
^1H -RMN (300, CDCl_3) δ : 5,80 (sa, 1H), 4,10 (td, 9,1 Hz, 5,4 Hz, 1H), 2,74 (dd, 11,1 Hz, 9,1 Hz, 1H), 2,17-2,07 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,78 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,04 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,90 (s, 3H) ppm.

^{13}C -RMN (300, CDCl_3) δ : 169,5 (CONH), 117,9 (c, 334,9 Hz, CF_3), 99,9 (C1), 54,3 (C3), 49,3 (C4), 44,8 (C7), 41,0 (C2), 33,6 (C6),

30,3 (C5), 23,2 (MeCO), 17,5 (Me), 17,2 (Me), 12,1 (Me) ppm.

EM m/e (%B): 343 (M^+ , 2), 259 (4), 243 (2), 217 (8), 194 (12), 193 (11), 178 (22), 136 (15), 136 (25), 135 (17), 134 (87), 119 (50), 109 (18), 108 (43), 107 (12), 93 (21), 91 (11), 83 (10), 81 (10), 70 (15), 69 (19), 67 (15), 60 (11), 55 (27), 44 (18), 43 (100), 42 (14), 41 (36).

Triflato de (\pm)-2,2-dimetil-3-metilén-1-norbornilo (61c).



IR (CCl_4) ν : 1075 (d), 1655 (m), 1415 (mf), 1385 (f), 1250 (f), 1220 (mf), 900 (f) cm^{-1} .

1H -RMN (300, $CDCl_3$) δ : 4,65 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 6H), 1,19 (s, 3H), 1,13 (s, 3H) ppm.

^{13}C -RMN (300, $CDCl_3$) δ : 160,3 (C3), 118,05 (c, 319,0 Hz, CF_3), 104,5 (C1),

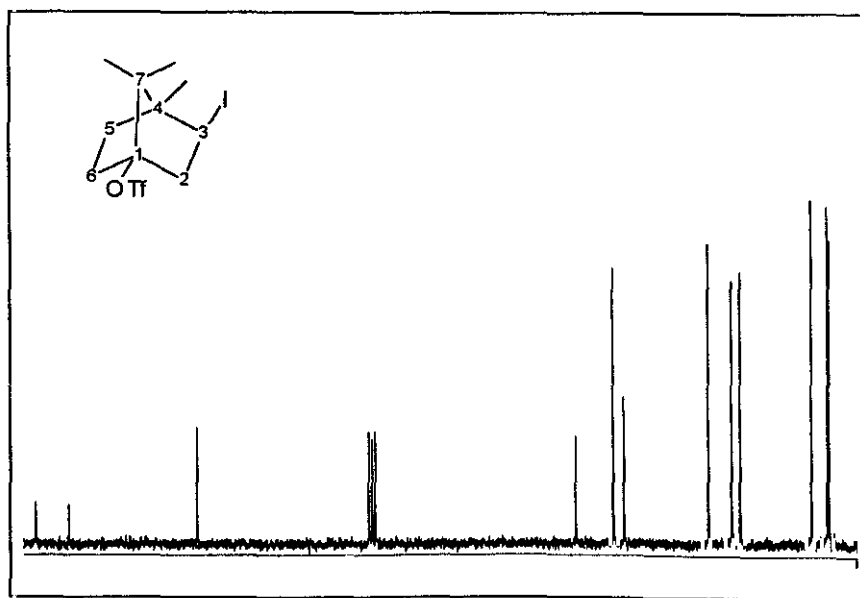
102,8 ($=\text{CH}_2$), 46,0 (C7), 41,9 (C4), 39,7 (C2), 29,1 (C6), 28,1 (C5), 26,1 (Me), 23,1 (Me) ppm.

EM m/e (%B): 284 (M^+ , 36), 241 (18), 135 (93), 134 (100), 119 (71), 107 (40), 105 (40), 91 (47), 83 (44), 67 (32).

5.6.3. Triflato de (\pm)-4,7,7-trimetil-3-*exo*-yodo-1-norbornilo (197).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.6., y utilizando como nucleófilo yoduro sódico, se hacen reaccionar 2,00 g (13,2 mmol) de (1*R*)-1,7,7-trimetil-2-norbornanona (55c, alcanfor). Se obtienen 4,95 g de triflato de (\pm)-4,7,7-trimetil-3-*exo*-yodo-1-norbornilo (197), Rto. 91%.

La purificación del producto se realizó mediante cromatografía de elución, utilizando gel de sílice como soporte y n-pentano como eluyente.



IR (CCl_4) ν : 2980 (m), 2420 (mf), 1265 (f), 1220 (mf), 1150 (f), 1020 (f), 1000 (m), 970 (f), 925 (f), 900 (f) cm^{-1} .

^1H -RMN (300, CDCl_3) δ : 4,29 (dd, 9,4 Hz, 5,6 Hz, 1H), 3,01 (dd, 13,1 Hz, 9,4 Hz, 1H), 2,75 (dm, 13,1 Hz, 1H), 2,25-2,10 (m, 2H), 2,04 (td, 13,1 Hz, 4,7 Hz, 1H), 1,50 (ddd, 9,5 Hz, 8,4 Hz, 4,7 Hz, 1H); 1,32 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 0,99 (s, 3H) ppm.

^{13}C -RMN (300, CDCl_3) δ : 117,9 (c, 324,2 Hz, CF_3), 99,2 (C1), 50,4 (C4), 45,5 (C2), 44,1 (C7), 33,2 (C6), 30,2 (C5), 29,1 (C3), 19,7 (Me), 17,7 (Me), 17,4 (Me) ppm.

EM m/e (%B): 285 ($\text{M}^+ - \text{I}$, 26), 229 (31), 136 (20), 135 (87), 107 (40), 95 (12), 93 (69), 91 (35), 81 (26), 79 (35), 77 (25), 69 (83), 65 (11), 57 (14), 55 (38), 53 (22), 43 (100), 41 (76).

5.7. REACCIÓN DE TRIFLATOS DE 2-METILÉN-1-NORBORNILLO CON NUCLEÓFILOS: SÍNTESIS DE DERIVADOS 2-METILÉN-1-NORBORNÁNICOS.

5.7.1. SÍNTESIS DE *N*-(2-METILÉN-1-NORBORNIL)ACETAMIDAS. MÉTODO GENERAL.

En un reactor autoclave se introducen 9,0 mmol del correspondiente triflato de 2-metilén-1-norbornilo, 40,0 mmol de trietilamina y 30 ml de acetonitrilo, calentándose a 180°C durante 96 horas.

Finalizada la reacción, la mezcla se diluye con 200 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico, extrayéndose con cloruro de metileno (4x50 ml).

El extracto orgánico se lava con disolución saturada de cloruro sódico (3x50 ml) secándose sobre sulfato magnésico anhidro.

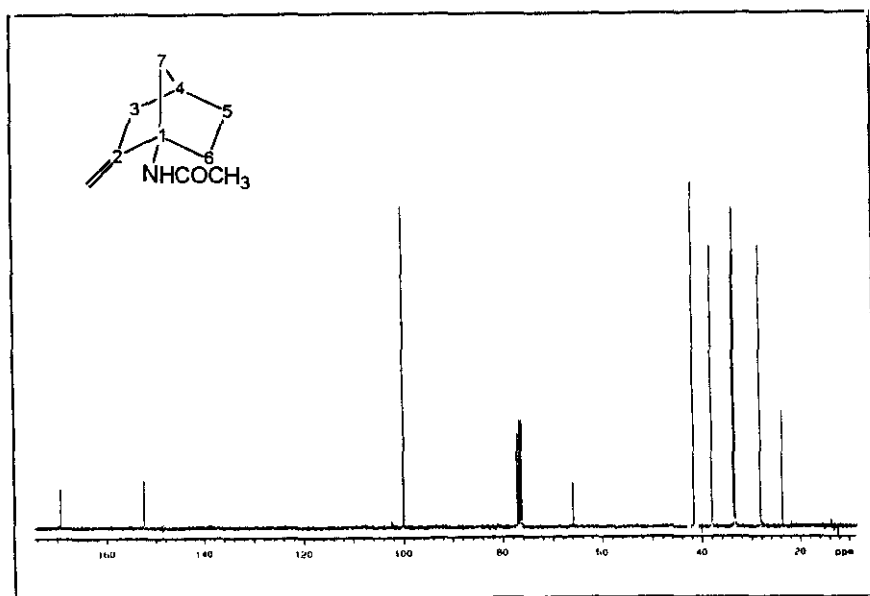
Eliminado el disolvente a presión reducida, la correspondiente *N*-(2-metilén-1-

norbornil)acetamida se purifica por cromatografía de elución, utilizando gel de sílice como soporte y cloruro de metileno como eluyente.

Las *N*-(2-metilén-1-norbornil)acetamidas también pueden purificarse por sublimación (P.s.: 80-100°C, 18 mm de Hg), o por recristalización de *n*-pentano.

5.7.1.1. (\pm)-*N*-(2-Metilén-1-norbornil)acetamida (199b).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.7.1., se hacen reaccionar 6,00 g (23,4 mmol) de triflato de (\pm)-2-metilén-1-norbornilo (59b). Se obtienen 2,90 g de (\pm)-*N*-(2-metilén-1-norbornil)acetamida (199b), Rto.75 %. P.f.: 76,9-77,6°C.



IR (CCl₄) ν : 3440 (m), 3320 (m), 3080 (m), 2960 (m), 1690 (mf), 1660 (f), 1540 (f), 1500 (mf), 1370 (m), 1330 (m), 1290 (m), 1260 (m), 880 (m) cm⁻¹.

¹H-RMN (300, CDCl₃) δ : 5,90 (sa, 1H), 4,72 (t, 2,3 Hz, 1H), 4,69 (t, 2,2 Hz, 1H), 2,40 (dm, 15,6 Hz, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,15-2,05

(m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,90 (dm, 9,1 Hz, 1H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,49 (m, 1H) ppm.

^{13}C -RMN (300, CDCl_3) δ : 169,5 (CONH), 152,6 (C2), 100,2 ($=\text{CH}_2$), 66,1 (C1), 41,9 (C7), 38,2 (C3), 33,9 (C4), 33,6 (C6), 28,4 (C5), 23,9 (Me) ppm.

EM m/e (%B): 165 (M^+ , 10), 137 (11), 136 (23), 108 (21), 94 (100), 82 (19), 77 (10), 43 (70), 42 (15), 41 (22), 40 (10), 39 (23), 31 (39).

5.7.1.2. (1R)-N-(3,3-Dimetil-2-metilén-1-norbornil)acetamida (199c).

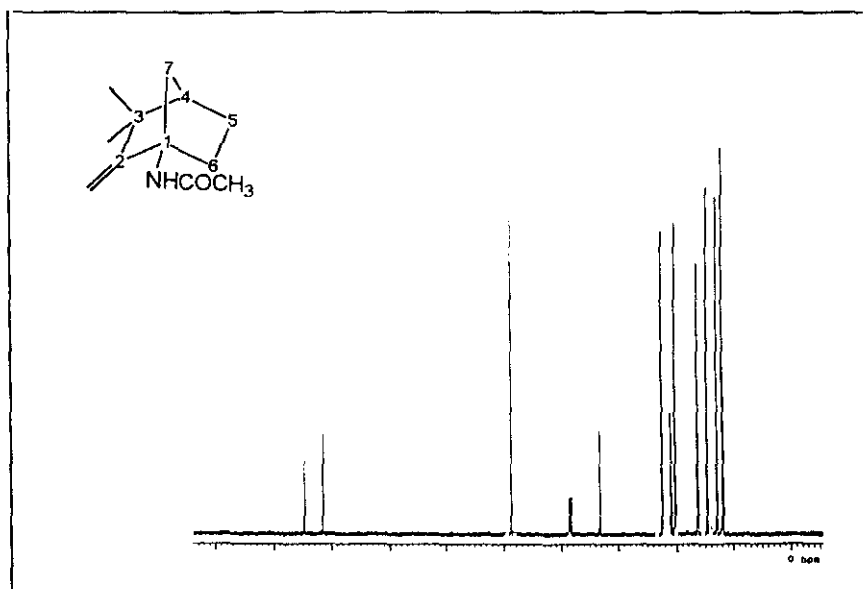
Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.7.1., se hacen reaccionar 6,00 g (21,1 mmol) de triflato de (1R)-3,3-dimetil-2-metilén-1-norbornilo (59c). Se obtienen 3,01 g de (+)-(1R)-N-(3,3-dimetil-2-metilén-1-norbornil)acetamida (199c), Rto. 74 %. P.f.: 71,8-73,1°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +22,1$ ($c=1,54$, MeOH).

IR (CCl_4) ν : 3440 (m), 3320 (d), 3070 (d), 2960 (m), 1690 (f), 1655 (m), 1500 (f), 1365 (m), 1325 (m), 1280 (m), 800 (m) cm^{-1} .

^1H -RMN (300, CDCl_3) δ : 6,20 (s, 1H), 4,57 (d, 12,0 Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 2,13-1,34 (m, 7H), 1,91 (s, 3H), 1,00 (s, 6H) ppm.

^{13}C -RMN (300, CDCl_3) δ : 169,5 (CONH), 163,0 (C2), 97,6 ($=\text{CH}_2$), 66,4 (C1), 44,9 (C7), 41,8 (C3), 40,3 (C6), 32,6 (C4), 29,1 (MeCO), 25,8 (Me), 23,9 (Me), 23,7 (C5) ppm.

EM m/e (%B): 193 (M^+ , 63), 178 (64), 154 (35), 150 (81), 136 (100), 134 (60), 122 (63), 108 (78), 82 (97).

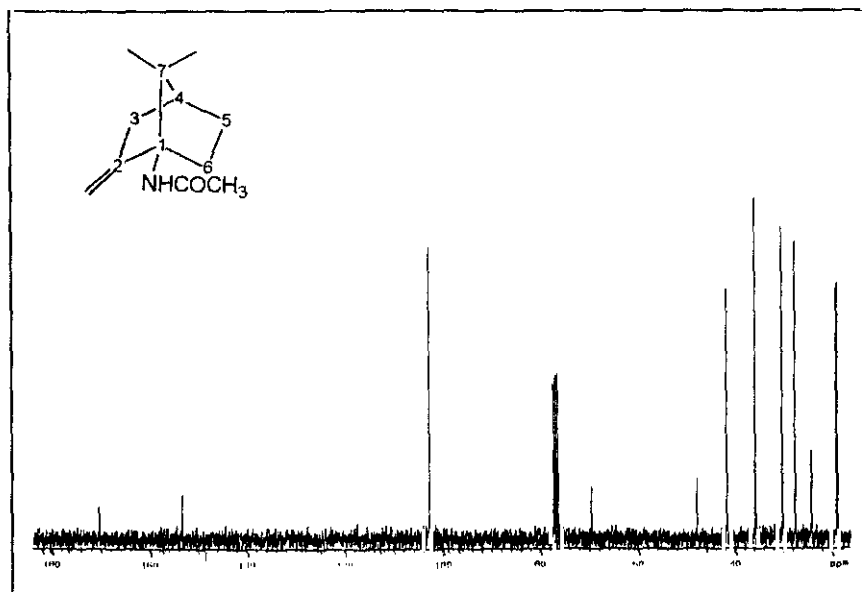


5.7.1.3. (1S)-N-(7,7-Dimetil-2-metilén-1-norbornil)acetamida (199d).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.7.1., se hacen reaccionar 6,00 g (21,1 mmol) de triflato de (1S)-7,7-dimetil-2-metilén-1-norbornilo (**59d**). Se obtienen 3,09 g de (1S)-N-(7,7-dimetil-2-metilén-1-norbornil)acetamida (**199d**), Rto. 76 %. P.f.: 108,5-109,7°C. $[\alpha]_D^{20} +86,0$ (c=0,79, MeOH).

IR (CCl₄) ν : 3440 (m), 3340 (d), 3080 (d), 2960 (d), 1700 (f), 1660 (d), 1500 (f), 1390 (m), 1370 (d), 1310 (d), 1280 (m), 1270 (m), 890 (m) cm⁻¹.

¹H-RMN (300, CDCl₃) δ : 5,23 (sa, 1H), 4,85 (t, 2,4 Hz, 1H), 4,76 (t, 2,4 Hz, 1H), 2,57-2,37 (m, 2H), 2,25-1,78 (m, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,72 (t, 4,8 Hz, 1H), 1,35 (m, 1H), 0,99 (s, 3H), 0,87 (s, 3H) ppm.



^{13}C -RMN (300-APT, CDCl_3) δ : 170,5 (CONH), 153,4 (C2), 102,9 ($=\text{CH}_2$), 69,7 (C1), 48,0 (C7), 41,8 (C4), 35,9 (C3), 30,3 (C5), 27,6 (C6), 24,3 (MeCO), 19,2 (Me), 18,9 (Me) ppm.

5.7.2. SÍNTESIS DE YODUROS DE 2-METILÉN-1-NORBORNILLO. MÉTODO GENERAL.

Una mezcla de 18,0 mmol del correspondiente triflato de 2-metilén-1-norbornilo, 25,0 mmol de yoduro de magnesio eterato ($\text{MgI}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) y 50 ml de sulfuro de carbono anhidro, se calienta a reflujo del sulfuro de carbono en un baño de ultrasonidos (Bransonic-12, 50 KHz) durante 12 h. El progreso de la reacción es controlado por cromatografía de gases.

Finalizada la reacción la mezcla se diluye con 200 ml de disolución de bisulfito sódico al 10 % y se extrae con cloruro de metileno (5x25 ml).

El extracto orgánico se lava con disolución de bisulfito sódico al 10 % (1x50 ml) y con disolución saturada de cloruro sódico (3x50 ml), secándose sobre sulfato

magnésico anhidro.

Eliminado el disolvente a presión reducida, el correspondiente yoduro de 2-metilén-1-norbornilo se purifica mediante cromatografía de elución, utilizando gel de sílice como soporte y *n*-pentano como eluyente.

5.7.2.1. Preparación de yoduro de magnesio eterato¹³⁶.

Sobre 2,43 g (100,0 mmol) de magnesio en 250 ml de éter etílico anhidro, se adicionan lentamente y con agitación 2,49 g (98,0 mmol) de yodo. Transcurridos cinco minutos tiene lugar una reacción exotérmica y la disolución empieza a decolorarse.

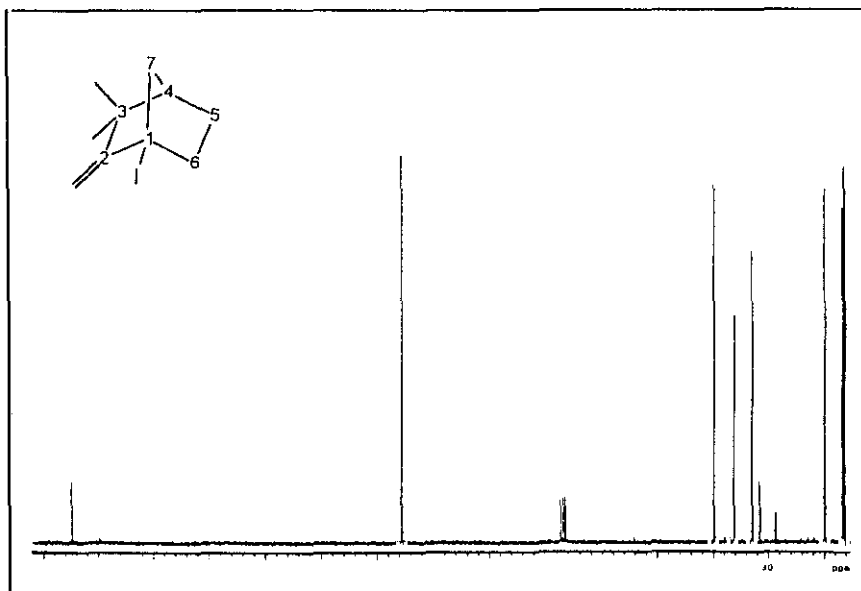
Finalizada la reacción el exceso de magnesio se elimina por filtración y el disolvente a presión reducida, obteniéndose 3,11 g de yoduro de magnesio eterato, Rto. 90 %.

5.7.2.2. Yoduro de (1*R*)-3,3-dimetil-2-metilén-1-norbornilo (200c).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.7.2., se hacen reaccionar 5,00 g (17,6 mmol) de triflato de (1*R*)-3,3-dimetil-2-metilén-1-norbornilo (**59b**). Se obtienen 3,69 g de yoduro de (1*R*)-3,3-dimetil-2-metilén-1-norbornilo¹⁴⁰ (**200c**), Rto. 80 %. $[\alpha]_D^{20}$ -66,1 (*c*=3,10, MeOH).

IR (CCl₄) ν : 3080 (d), 2970 (f), 1660 (m), 1470 (m), 1460 (m), 1390 (m), 1365 (m), 1285 (m), 1220 (m), 1150 (m), 995 (m), 970 (m), 950 (m), 900 (f) cm⁻¹.

¹H-RMN (300, CDCl₃) δ : 5,17 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 2,37 (ddd, 9,6 Hz, 4,4 Hz, 2,1 Hz, 1H), 2,21 (td, 11,5 Hz, 3,4 Hz, 1H), 1,93 (dd, 9,6 Hz, 1,4 Hz, 1H), 1,90-1,56 (m, 4H), 1,14 (s, 3H), 1,09 (s, 3H) ppm.



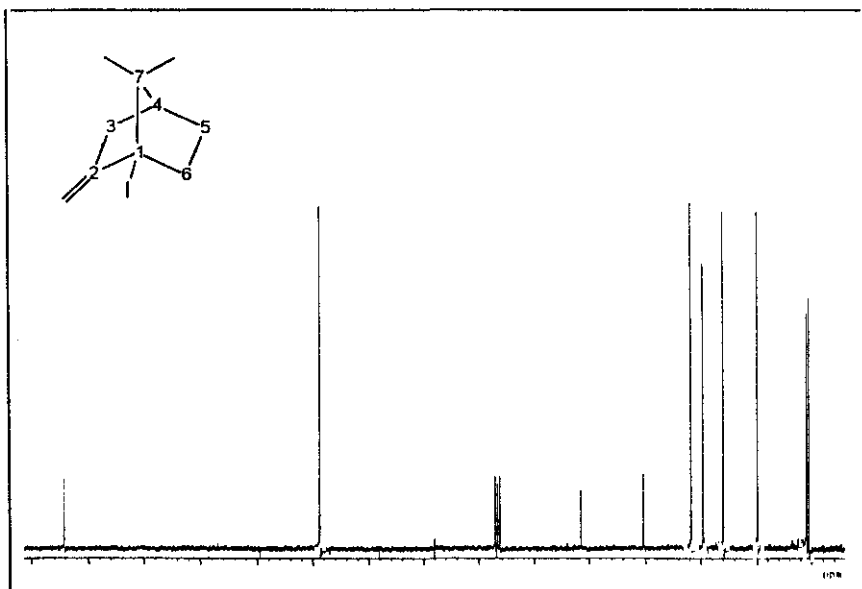
^{13}C -RMN (300, CDCl_3) δ : 164,8 (C2), 105,5 ($=\text{CH}_2$), 49,8 (C4), 46,2 (C7), 42,9 (C6), 41,6 (C3), 38,6 (C1), 29,9 (Me), 26,6 (C5), 26,2 (Me) ppm.

5.7.2.3. Yoduro de (1S)-7,7-dimetil-2-metilén-1-norbornilo (200d).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.7.2., se hacen reaccionar 5,00 g (17,6 mmol) de triflato de (1S)-7,7-dimetil-2-metilén-1-norbornilo (**59d**). Se obtienen 0,69 g de yoduro de (1S)-7,7-dimetil-2-metilén-1-norbornilo (**200d**), Rto. 15 %. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -74,3 ($c=0,68$ MeOH).

IR (CCl_4) ν : 3070 (d), 2950 (f), 1655 (m), 1465 (m), 1445 (m), 1330 (m), 1320 (m), 950 (m), 940 (m), 920 (m), 900 (m), 890 (f) cm^{-1} .

^1H -RMN (300, CDCl_3) δ : 5,26 (t, 2,7 Hz, 1H), 4,90 (t, 2,7 Hz, 1H), 2,50 (dm, 15,0 Hz, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,10 (dt, 15,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 2,00-1,80 (m, 3H), 1,33 (m, 1H), 1,02 (s,



3H), 0,89 (s, 3H) ppm.

^{13}C -RMN (300, CDCl_3) δ : 154,5 (C2), 109,0 ($=\text{CH}_2$), 61,7 (C7), 50,6 (C1), 42,0 (C3), 39,8 (C4), 36,2 (C5), 30,1 (C6), 21,2 (Me), 20,8 (Me) ppm.

EM m/e (%B): 262 (9), 247 (5), 219 (14), 218 (12), 207 (29), 206 (18), 135 (78), 107 (66), 105 (22), 93 (91), 92 (46), 91 (93), 80 (13), 79 (77), 78 (17), 77 (58), 69 (23), 67 (21), 65 (27), 55 (30), 53 (25), 52 (14), 51 (24), 43 (42), 41 (100).

5.7.3. SÍNTESIS DE 2-METILÉN-1-NORBORNANOL. MÉTODO GENERAL.

Sobre una suspensión, enfriada a 0°C , de 26,0 mmol de hidruro de litio y aluminio en 30 ml de éter etílico anhidro, se adicionan lentamente y con agitación 18,0 mmol del correspondiente triflato de 2-metilén-1-norbornilo, disueltos en 15 ml de éter

etílico anhidro. Se deja que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente, manteniéndose la agitación durante 6 horas. El progreso de la reacción se controla por cromatografía de gases.

Finalizada la reacción, se hidroliza con 40 ml de disolución saturada de cloruro amónico, extrayéndose con éter etílico (5x20 ml).

El extracto orgánico se lava con disolución saturada de cloruro sódico (2x20 ml) hasta pH neutro, secándose sobre sulfato magnésico anhidro.

Eliminado el disolvente a presión reducida, el correspondiente 2-metilén-1-norbornanol se purifica por cromatografía de elución, utilizando gel de sílice como soporte y cloruro de metileno/éter etílico (95:5) como eluyente.

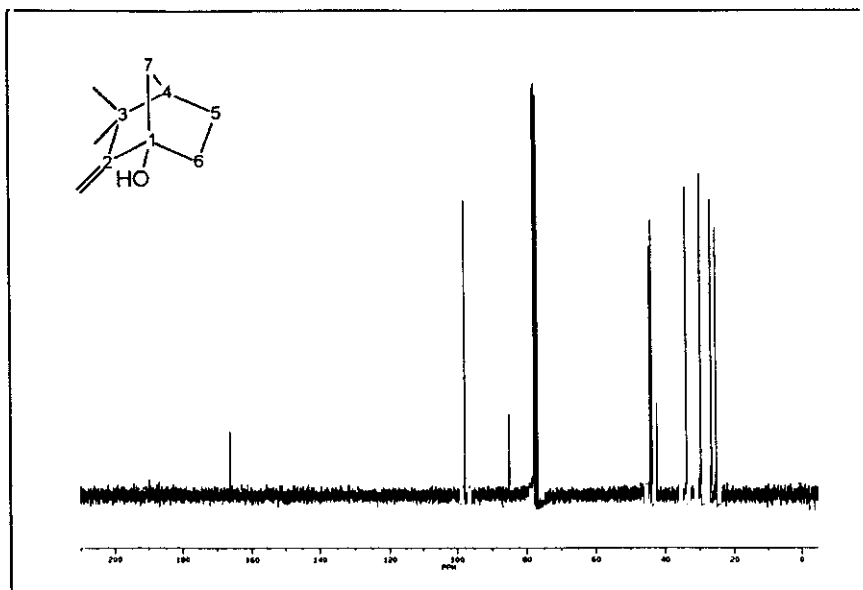
5.7.3.1. (1R)-3,3-Dimetil-2-metilén-1-norbornanol (201c).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.7.3., se hacen reaccionar 5,00 g (17,6 mmol) de triflato de (1R)-3,3-dimetil-2-metilén-1-norbornilo (**59c**). Se obtienen 2,57 g de (1R)-3,3-dimetil-2-metilén-1-norbornanol^{123,137}, Rto. 96 %. P.f. 68,9-71,8°C (74°C en lit.^{137b}). $[\alpha]_D^{20} +28,0$ (c=0,53, benceno) (+29,5 en lit.^{137b}).

IR (CCl₄) ν : 3610 (d), 3350 (m), 3080 (d), 2970 (f), 2870 (m), 1670 (m), 1465 (m), 1395 (m), 1370 (m), 1320 (m), 1310 (m), 1235 (m), 1185 (m), 1120 (f), 1105 (m), 900 (m) cm⁻¹.

¹H-RMN (300, CDCl₃) δ : 4,89 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 1,90-1,20 (m, 8H), 1,25 (s, 3H), 1,08 (s, 3H) ppm.

¹³C-RMN (300, CDCl₃) δ : 166,1 (C2), 97,5 (=CH₂), 84,8 (C1), 44,0 (C4), 43,5 (C7), 42,1 (C3), 33,5 (C6), 29,4 (Me), 26,3 (Me), 24,9 (C5) ppm.



5.7.3.2. (1S)-7,7-Dimetil-2-metilén-1-norbornanol (201d).

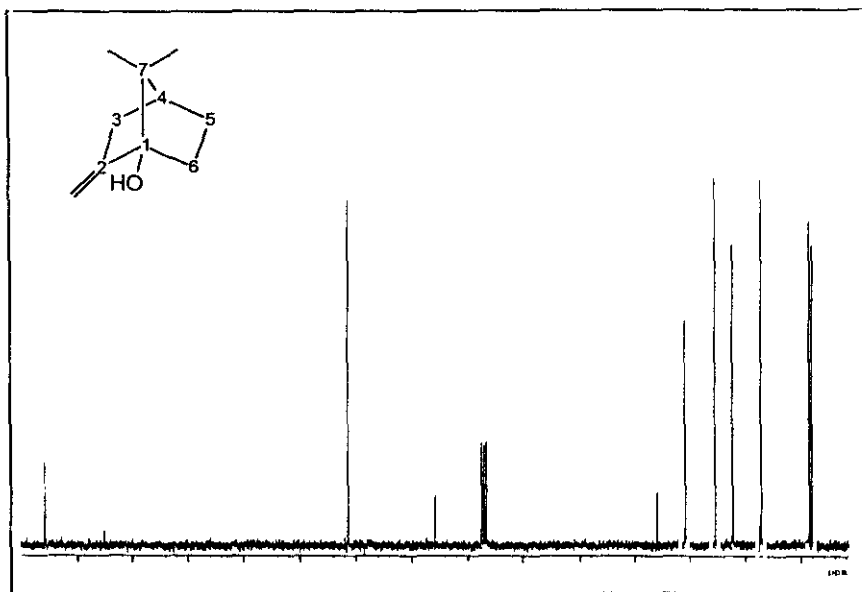
Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.7.3., se hacen reaccionar 5,00 g (17,6 mmol) de triflato de (1S)-7,7-dimetil-2-metilén-1-norbornilo (**59d**). Se obtienen 2,14 g de (1S)-7,7-dimetil-2-metilén-1-norbornanol (**201d**), Rto. 80 %.

IR (KBr) ν : 3380 (m), 3070 (d), 2940 (f), 1670 (m), 1460 (m), 1390 (m), 1380 (m), 1290 (m), 1210 (m), 1130 (m), 1110 (m), 1070 (m), 1045 (m), 890 (m) cm^{-1} .

^1H -RMN (300, CDCl_3) δ : 4,98 (t, 2,6 Hz, 1H), 4,76 (t, 1,8 Hz, 1H), 2,47 (dm, 16,5 Hz, 1H), 2,04 (dt, 16,5 Hz, 1,9 Hz, 1H), 1,99-1,81 (m, 2H), 1,72 (t, 4,2 Hz, 1H), 1,63 (sa, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,00 (s, 3H), 0,83 (s, 3H) ppm.

^{13}C -RMN (300, CDCl_3) δ : 155,8 (C2), 101,3 ($=\text{CH}_2$), 85,8 (C1), 45,9 (C7), 40,8 (C4), 33,5 (C3), 32,3 (C6), 27,2 (C5), 18,5 (Me), 18,0

(Me) ppm.



5.8. SÍNTESIS DE 2-METILÉN-1-NORBORNILAMINAS. MÉTODO GENERAL.

En un reactor autoclave se introducen 15,0 mmol de la correspondiente *N*-(2-metilén-1-norbornil)acetamida, 90,0 mmol de hidróxido potásico y 40 ml de dietilenglicol, calentándose a 180°C durante 48 horas.

Finalizada la reacción, la mezcla se diluye con 200 ml de agua, extrayéndose con cloruro de metileno (4x50 ml). La fase orgánica se extrae con ácido clorhídrico al 10% (4x50 ml), lavándose con cloruro de metileno (2x50 ml). Seguidamente, el extracto acuoso se trata con disolución de hidróxido sódico al 30% hasta pH básico, extrayéndose con cloruro de metileno (4x50 ml). Este último extracto orgánico se lava con disolución saturada de cloruro sódico (3x50 ml), secándose sobre hidróxido potásico.

Eliminado el disolvente a presión reducida, se obtiene la correspondiente 2-metilén-1-norbornilamina.

Las 2-metilén-1-norbornilaminas así obtenidas poseen una gran pureza, no obstante en algunos casos puede ser conveniente la purificación, que se realiza mediante cromatografía de elución, utilizando gel de sílice como soporte y *n*-pentano/cloruro de metileno (4:1) como eluyente.

Estas aminas poseen una gran inestabilidad, oxidándose fácilmente; por esto, es conveniente para su manejo la formación del clorhidrato, que se prepara fácilmente por reacción de la correspondiente 2-metilén-1-norbornilamina, previamente disuelta en éter etílico anhidro, con cloruro de hidrógeno y posterior purificación mediante recristalización de metanol-éter etílico.

5.8.1. (1*R*)-3,3-Dimetil-2-metilén-1-norbornilamina (207c).

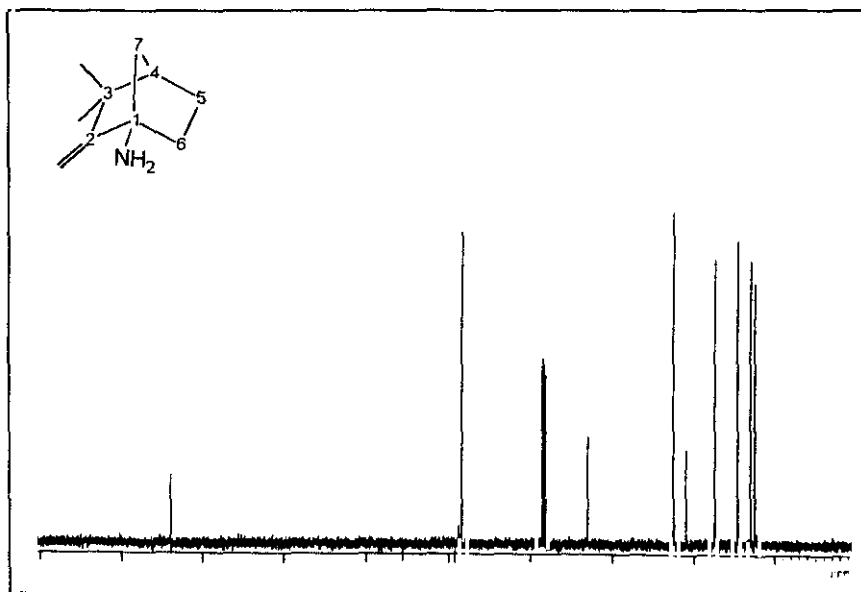
Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.8., se hacen reaccionar 3,00 g (15,5 mmol) de (1*R*)-*N*-(3,3-dimetil-2-metilén-1-norbornil)acetamida (**199c**). Se obtienen 2,23 g de (1*R*)-3,3-dimetil-2-metilén-1-norbornilamina^{77,123} (**207c**), Rto. 95 %. P.f. clorhidrato: 229,7-231,2°C, $[\alpha]_D^{20}$ clorhidrato +37,6 (*c*=0,54, MeOH). P.f. amina libre: 46,0-48,0°C (46,5-47,5°C en lit.⁷⁷).

IR (CCl₄) ν : 3380 (d), 3300 (d), 3260 (d), 3060 (d), 2950 (f), 2860 (f), 1660 (m), 1460 (m), 1440 (m), 1380 (m), 1360 (m), 1330 (m), 1110 (m), 1095 (m), 910 (m), 890 (f), 880 (f) cm⁻¹.

¹H-RMN (300, CDCl₃) δ : 4,79 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 1,80-1,20 (m, 9H), 1,07 (s, 3H), 1,04 (s, 3H) ppm.

¹³C-RMN (300, CDCl₃) δ : 168,0 (C2), 96,9 (=CH₂), 66,3 (C1), 45,3 (C7), 45,2 (C4), 42,1 (C3), 35,0 (C6), 29,4 (Me), 26,1 (Me), 25,1

(C5) ppm.

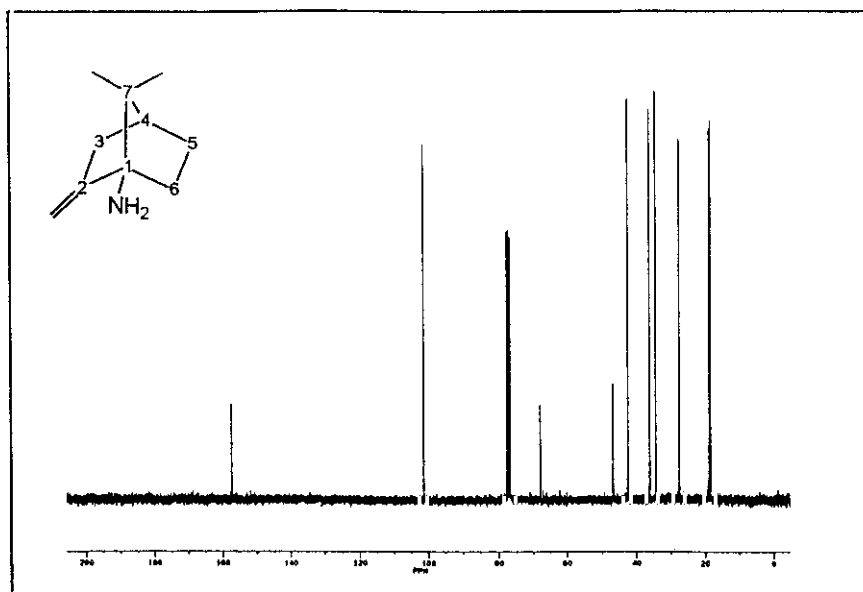


5.8.2. (1S)-7,7-dimetil-2-metilén-1-norbornilamina (207d).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.8., se hacen reaccionar 3,00 g (5,5 mmol) de (1S)-1-acetamido-7,7-dimetil-2-metilenorbornano (199d). Se obtienen 2,25 g de (1S)-7,7-dimetil-2-metilén-1-norbornilamina (207d), Rto. 96%. $[\alpha]_D^{20} + 18,6$ ($c=0,79$, MeOH).

IR (CCl₄) ν : 3380 (md), 3070 (d), 2960 (f), 2880 (m), 1660 (m), 1600 (d), 1470 (m), 1450 (m), 1340 (m), 1385 (m), 1370 (m), 890 (m), 880 (m) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃) δ : 4,89 (t, 1H), 4,67 (t, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,89-1,56 (m, 3H), 1,51-1,16 (m, 4H), 0,88 (s, 3H), 0,71 (s, 3H) ppm.



^{13}C -RMN (CDCl_3) δ : 157,3 (C2), 101,2 ($=\text{CH}_2$), 67,8 (C1), 46,6 (C7), 42,2 (C4), 35,9 (C3), 34,1 (C6), 27,2 (C5), 18,6 (Me), 18,2 (Me) ppm.

EM m/e (%B): 151 (M^+ , 9), 150 (5), 136 (35), 122 (20), 109 (14), 108 (100), 96 (15), 95 (34), 94 (27), 93 (13), 91 (20), 83 (31), 82 (17), 81 (15), 80 (13), 77 (12), 69 (20), 67 (12), 54 (14), 53 (16), 43 (11), 41 (81).

5.9. SÍNTESIS DE 2-METILÉN-1-NORBORNANOCARBONITRILOS. MÉTODO GENERAL.

5.9.a. SÍNTESIS DE 2-HIDROXI-1-METIL-2-NORBORNANOCARBONITRILOS.

Sobre una disolución, enfriada a 0°C , de 30,0 mmol de la correspondiente 1-metil-2-norbornanona en 25 ml de pentano, a la que se ha añadido como catalizador yoduro de cinc, se adicionan lentamente y con agitación 35,0 mmol de cianuro de trimetilsil-

lilo¹¹⁵. Se deja que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente, manteniéndose la agitación durante 2 horas. El progreso de la reacción se controla por cromatografía de gases. A continuación se elimina el pentano por destilación y el residuo se trata con 50 ml de ácido clorhídrico al 10%, agitándose durante 12 horas a 100°C. El progreso de la hidrólisis se controla por cromatografía de gases.

Finalizada la reacción se procede a la extracción con cloruro de metileno (5x20 ml). El extracto orgánico se lava con disolución saturada de bicarbonato sódico (1x50 ml) y finalmente con disolución saturada de cloruro sódico (2x50 ml) hasta pH neutro, secándose sobre sulfato magnésico anhidro.

Eliminado el disolvente a presión reducida, se obtiene el correspondiente 2-hidroxi-1-metil-2-norbornanocarbonitrilo.

Los 2-hidroxi-1-metil-2-norbornanocarbonitrilos así obtenidos poseen una gran pureza, no obstante en algunos casos puede ser conveniente la purificación, que se realiza por recristalización de pentano.

5.9.b. SÍNTESIS DE 2-METILÉN-1-NORBORNANOCARBONITRILOS.

Sobre una disolución, enfriada a 0°C, de 30,0 mmol del correspondiente 2-hidroxi-1-metil-2-norbornanocarbonitrilo y 75,0 mmol de piridina en 25 ml de cloruro de metileno anhidro, se adicionan lentamente y con agitación 33,0 mmol de anhídrido tríflico, disueltos en 15 ml de cloruro de metileno anhidro. Se deja que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente, manteniéndose la agitación durante 24 horas. El progreso de la reacción se controla por cromatografía de gases.

Finalizada la reacción, se hidroliza con 50 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico, extrayéndose con cloruro de metileno (5x10 ml).

El extracto orgánico se lava con ácido clorhídrico al 10% (2x25 ml) para eliminar la base, con disolución saturada de bicarbonato sódico (1x25 ml) y

finalmente con disolución saturada de cloruro sódico (2x25 ml) hasta pH neutro, secándose sobre sulfato magnésico anhidro.

Eliminado el disolvente a presión reducida, el correspondiente 2-metilén-1-norbornanocarbonitrilo se purifica por cromatografía de elución, utilizando gel de sílice como soporte y pentano/cloruro de metileno (95:5) como eluyente.

5.9.1. (1*R*)-3,3-Dimetil-2-metilén-1-norbornanocarbonitrilo (213c).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.9.a., se hacen reaccionar 5,00 g (32,9 mmol) de (1*R*)-1,7,7-trimetil-2-norbornanona (**55c**, alcanfor). Se obtienen 5,70 g de 2-hidroxi-1,7,7-trimetil-2-norbornanocarbonitrilo (**211c**), Rto. 97%.

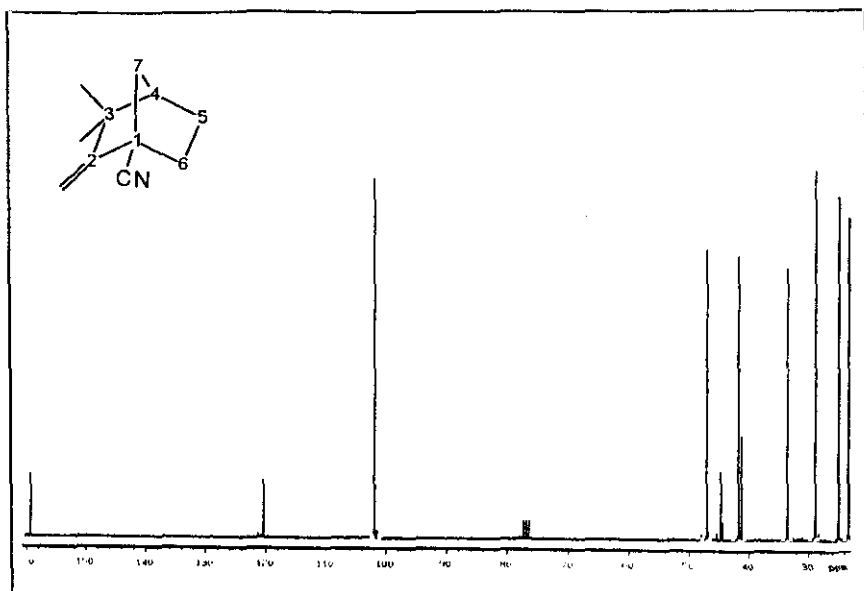
IR (CCl₄) ν : 3580 (d), 3420 (f), 2960 (f), 2220 (m), 1480 (m), 1455 (f), 1395 (f), 1375 (m), 1125 (m), 1080 (f), 1060 (m) cm⁻¹.

A continuación, y siguiendo el método general descrito en el apartado 5.9.b., se hacen reaccionar 5,70 g (31,8 mmol) de 2-hidroxi-1,7,7-trimetil-2-norbornanocarbonitrilo (**211c**). Se obtienen 4,37 g de (1*R*)-3,3-dimetil-2-metilén-1-norbornanocarbonitrilo (**213c**), Rto. 85%. P.f.: 34,2-35,7°C. P.e.: 124-128°C (16-18 mm de Hg). $[\alpha]_D^{20} +34,8$ (c=3,92, MeOH).

IR (CCl₄) ν : 3080 (d), 2980 (mf), 2900 (f), 2250 (m), 1670 (m), 1470 (f), 1370 (m), 1120 (m), 910 (f) cm⁻¹.

¹H-RMN (300, CDCl₃) δ : 4,92 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 1,90-1,75 (m, 3H), 1,65-1,30 (m, 4H), 0,87 (s, 3H), 0,86 (s, 3H) ppm.

¹³C-RMN (300, CDCl₃) δ : 159,4 (C2), 120,4 (CN), 102,0 (=CH₂), 47,1 (C4), 44,8 (C1), 41,8 (C7), 41,3 (C3), 33,6 (C6), 28,9 (Me), 25,0 (Me), 23,4 (C5) ppm.



EM m/e (%B): 161 (M^+ , 39), 146 (84), 132 (43), 119 (58), 118 (90), 105 (34), 104 (39), 95 (100), 91 (39), 76 (25), 68 (39), 67 (30), 65 (27), 41 (78).

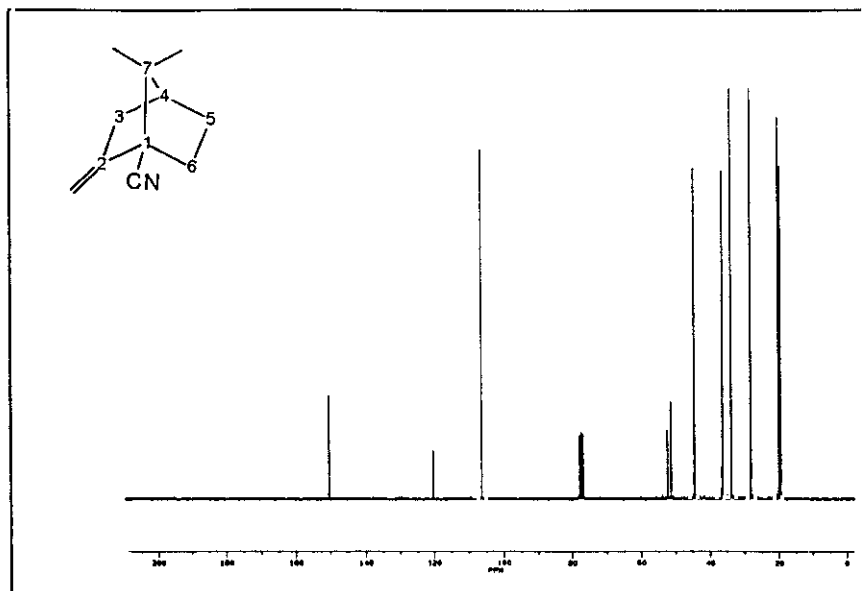
5.9.2. (1S)-7,7-Dimetil-2-metilén-1-norbornanocarbonitrilo (213d).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.9.a., se hacen reaccionar 5,00 g (32,9 mmol) de (1R)-1,3,3-trimetil-2-norbornanona (**55d**, 1R-fencona). Se obtienen 5,65 g de 2-hidroxi-1,3,3-trimetil-2-norbornanocarbonitrilo (**211d**), Rto. 96%.

IR (CCl_4) ν : 3560 (d), 3400 (m), 2950 (m), 2860 (m), 2220 (m), 1455 (m), 1380 (d), 1370 (d), 1110 (m), 1085 (m), 1010 (m) cm^{-1} .

A continuación, y siguiendo el método general descrito en el apartado 5.9.b., se hacen reaccionar 5,65 g (31,6 mmol) de 2-hidroxi-1,3,3-trimetil-2-norbornanocarbonitrilo (**211d**). Se obtienen 4,12 g de (1S)-7,7-dimetil-2-metilén-1-norbornanocarbonitrilo (**213d**), Rto. 81%. P.e.: 118,0-120,0 °C (18-20 mm de Hg). $[\alpha]_D^{20} +4,2$

(c=0,85, MeOH).



IR (CCl₄) ν : 3080 (d), 2960 (f), 2880 (m), 2240 (m), 1665 (m), 1475 (m), 1450 (m), 1395 (m), 1375 (m), 1130 (m), 895 (m) cm⁻¹.

¹H-RMN (250, CDCl₃) δ : 5,15 (t, 2,4 Hz, 1H), 4,82 (t, 2,4 Hz, 1H), 2,44 (dm 16,5 Hz, 1H), 2,15 (td, 12,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 1,96-1,82 (m, 3H), 1,70 (m, 1H), 1,32 (m, 1H), 1,06 (s, 3H), 0,98 (s, 3H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃) δ : 150,4 (C2), 120,1 (CN), 106,2 (=CH₂), 52,3 (C1), 51,2 (C7), 44,4 (C4), 36,2 (C3), 33,7 (C6), 28,1 (C5), 20,0 (Me), 19,4 (Me) ppm.

EM m/e (%B): 161 (M⁺, 17), 146 (32), 132 (20), 120 (17), 119 (100), 118 (66), 117 (37), 106 (40), 105 (73), 104 (52), 92 (25), 91 (36), 78 (19), 77 (27), 69 (30), 65 (23), 43 (62), 41 (72).

5.10. ACETATO DE (1R)-3,3-DIMETIL-2-METILÉN-1-NORBORNILO¹³¹ (290).

Sobre una disolución, enfriada a 0°C, de 2,69 g (17,7 mmol) de (1R)-3,3-dimetil-2-metilén-1-norbornanol (201c) y 4,19 g (53,0 mmol) de piridina en 50 ml de cloruro de metileno anhidro, se adicionan lentamente y con agitación 2,76 g (35,4 mmol) de cloruro de acetilo. Se deja que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente, manteniéndose la agitación durante 16 horas. El progreso de la reacción se controla por cromatografía de gases.

Finalizada la reacción, se hidroliza con 100 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico, extrayéndose con cloruro de metileno (5x25 ml).

El extracto orgánico se lava con disolución saturada de cloruro sódico (2x25 ml) hasta pH neutro, secándose sobre sulfato magnésico anhidro.

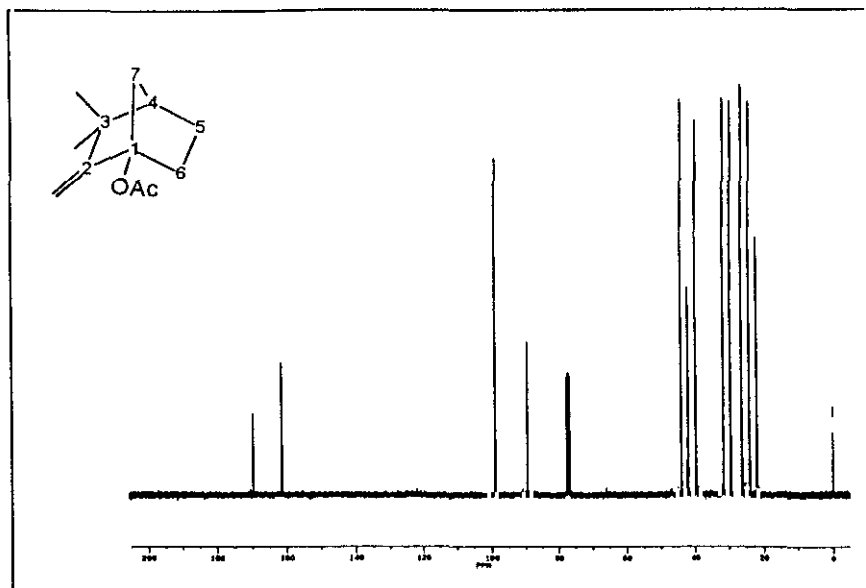
Eliminado el disolvente a presión reducida, el acetato de (1R)-3,3-dimetil-2-metilén-1-norbornilo se purifica por cromatografía de elución, utilizando gel de sílice como soporte y n-pentano/cloruro de metileno (30:1) como eluyente.

Se obtienen 3,26 g de acetato de (1R)-3,3-dimetil-2-metilén-1-norbornilo (290), Rto. 95%. $[\alpha]_D^{20} +13,2$ (c=0,57, MeOH).

IR (CCl₄) ν : 3080 (d), 2970 (f), 1750 (mf), 1685 (m), 1670 (m), 1465 (d), 1495 (d), 1375 (f), 1260 (mf), 1245 (mf), 1190 (m), 1175 (m), 1100 (f), 900 (m) cm⁻¹.

¹H-RMN (300, CDCl₃) δ : 4,77 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,27-1,42 (m, 7H), 1,11 (s, 3H), 1,10 (s, 3H) ppm.

¹³C-RMN (300, CDCl₃) δ : 169,7 (OCO), 161,4 (C2), 98,9 (=CH₂), 89,4 (C1), 43,9 (C4), 41,9 (C3), 39,6 (C7), 31,5 (C6), 29,4 (Me), 26,2 (Me), 24,0 (C5), 21,9 (MeCO) ppm.



5.11. SÍNTESIS DE ÁCIDOS 2-METILÉN-1-NORBORNANOCARBOXÍLICOS. MÉTODO GENERAL.

Sobre una mezcla de 16 g de hidróxido sódico y 60 ml de dietilenglicol, se añaden 20,0 mmol del correspondiente 2-metilén-1-norbornanocarbonitrilo disueltos en 10 ml de diglime (2-dimetoxietiléter), calentándose a reflujo del diglime durante 12 horas. El progreso de la reacción es controlado por cromatografía de gases.

Finalizada la reacción, la mezcla se diluye con 200 ml de agua, extrayéndose con hexano (3x25 ml), en el que es insoluble el diglime. La fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico al 10 %, extrayéndose con hexano (5x25 ml).

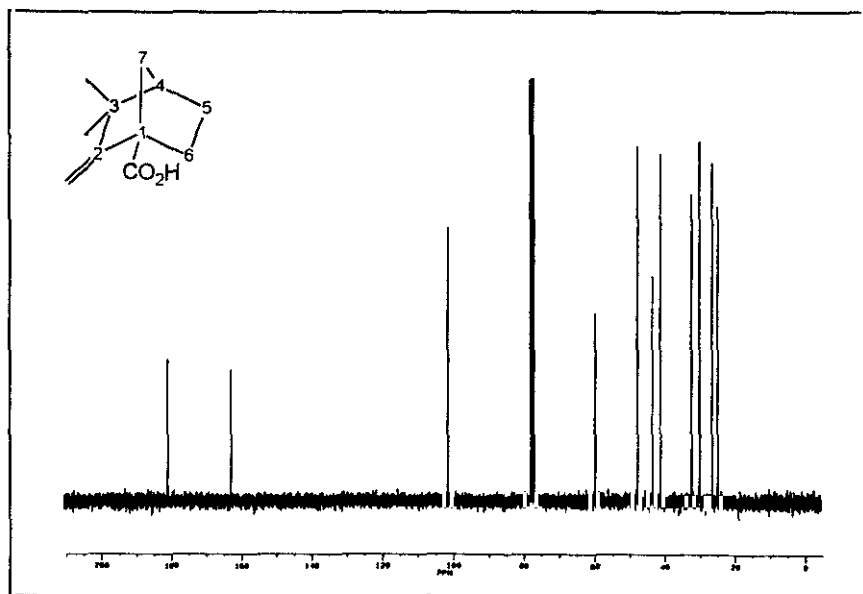
El extracto orgánico, obtenido de la fase acuosa ácida, se lava con disolución saturada de cloruro sódico (2x25 ml), secándose sobre sulfato magnésico anhidro.

Eliminado el disolvente a presión reducida, se obtiene el correspondiente ácido 2-metilén-1-norbornanocarboxílico.

Los ácidos 2-metilén-1-norbornanocarboxílicos así obtenidos poseen una gran pureza, no obstante, en algunos casos puede ser conveniente la purificación, que se realiza mediante recristalización de hexano a -30°C .

5.11.1. Ácido (1*R*)-3,3-dimetil-2-metilén-1-norbornanocarboxílico (51).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.11., se hacen reaccionar 3,00 g (18,6 mmol) de (1*R*)-3,3-dimetil-2-metilén-1-norbornanocarbonitrilo (213c). Se obtienen 3,18 g de ácido (1*R*)-3,3-dimetil-2-metilén-1-norbornanocarboxílico^{77,116} (51), Rto. 95 %. P.f.: $72,9-74,4^{\circ}\text{C}$ ($81,0-82,5^{\circ}\text{C}$ en lit.⁷⁷, $75,0-78,0^{\circ}\text{C}$ en lit.^{116b} y $83,0-84,0^{\circ}\text{C}$ en lit.^{116a}). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +93,2$ ($c=0,50$, MeOH) ($+83,2$ en lit.^{116b} y $+95,5$ en lit.^{116a}).



IR (CCl_4) ν : 3500-2500 (m), 2980 (f), 1710 (mf), 1665 (m), 1300 (m), 900 (m) cm^{-1} .

^1H -RMN (250, CDCl_3) δ : 11,65 (sa, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 2,08 (dm,

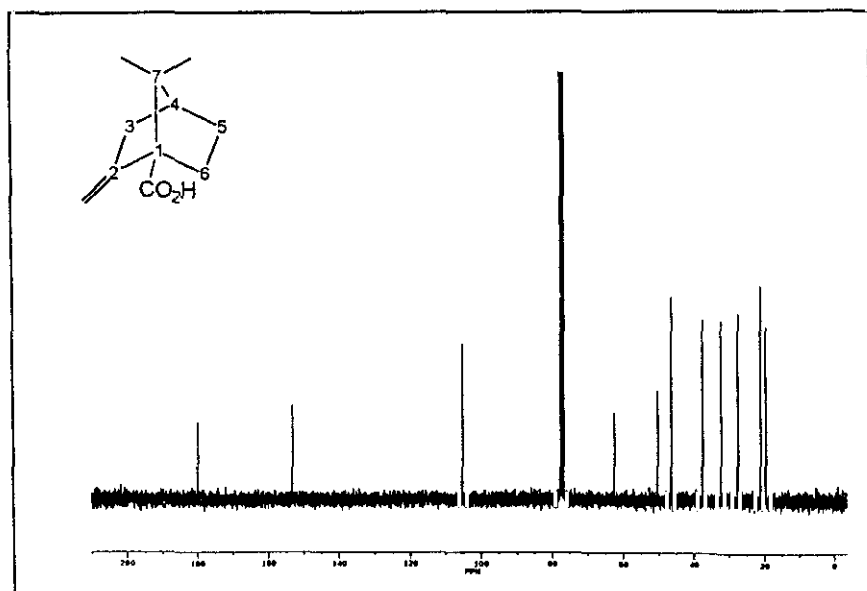
10,2 Hz, 1H), 2,00-1,95 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,64-1,55 (m, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,09 (s, 3H) ppm.

^{13}C -RMN (250, CDCl_3) δ : 180,7 (COOH), 162,5 (C2), 101,2 ($=\text{CH}_2$), 59,5 (C1), 47,4 (C4), 43,0 (C3), 40,8 (C7), 31,9 (C6), 29,7 (Me), 26,1 (Me), 24,6 (C5) ppm.

EM m/e (%B): 180 (M^+ , 24), 165 (74), 152 (27), 130 (70), 123 (21), 119 (41), 107 (34), 105 (23), 95 (85), 93 (100), 91 (72), 79 (43), 77 (47), 67 (42), 43 (40), 41 (93).

5.11.2. Ácido (1S)-7,7-dimetil-2-metilén-1-norbornanocarboxílico (95).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.11., se hacen reaccionar 3,00 g (18,6 mmol) de (1S)-7,7-dimetil-2-metilén-1-norbornanocarbonitrilo (213d). Se obtienen 3,21 g de ácido (1S)-7,7-dimetil-2-metilén-1-norbornanocarboxílico¹³⁸ (95), Rto. 96 %. P.f.: 170,0-172,2°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +15,0$ (c=0,52, MeOH).



IR (CCl₄) ν : 3400-2500 (m), 2960 (f), 1700 (mf), 1660 (m), 1320 (m), 1295 (m), 1255 (m), 1220 (m), 890 (m) cm⁻¹.

¹H-RMN (250, CDCl₃) δ : 11,52 (sa, 1H), 5,02 (t, 2,1 Hz, 1H), 4,85 (t, 1,9 Hz, 1H), 2,75 (da, 14,3 Hz, 1H), 2,33 (td, 12,2 Hz, 4,2 Hz, 1H), 2,00 (da, 16,1 Hz, 1H), 1,94-1,64 (m, 3H), 1,29 (m, 1H), 1,10 (s, 3H), 1,08 (s, 3H) ppm.

¹³C-RMN (250-DEPT, CDCl₃) δ : 179,9 (COOH), 153,2 (C2), 105,1 (=CH₂), 62,5 (C1), 50,3 (C7), 46,4 (C4), 37,4 (C3), 32,2 (C6), 27,4 (C5), 21,0 (Me), 19,6 (Me) ppm.

EM m/e (%B): 180 (M⁺, 10), 165 (13), 137 (100), 124 (26), 93 (55), 91 (47), 79 (47), 77 (33), 43 (35), 41 (93).

5.12. OZONOLISIS DE DERIVADOS 2-METILÉN-1-NORBORNÁNICOS: SÍNTESIS DE 2-NORBORNANONAS. MÉTODO GENERAL.

A una disolución, enfriada a -40°C, de 20,0 mmol del correspondiente derivado 2-metilén-1-norbornánico en 50 ml de metanol, se le hace pasar una corriente de ozono durante un tiempo aproximado de 3 horas. El progreso de la reacción se controla por cromatografía de gases.

Finalizada la reacción, el ozono sobrante en disolución se elimina haciendo pasar a través de la misma, durante al menos 10 minutos, una corriente de argón. El ozónido formado se solvoliza con 3 ml de sulfuro de dimetilo, y se deja agitando hasta que se adquiera temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con 100 ml de agua (disolución saturada de bicarbonato sódico para las 1-amino-2-norbornanonas), extrayéndose con cloruro de metileno (4x25 ml).

El extracto orgánico se lava con disolución saturada de cloruro sódico (2x25 ml), secándose sobre sulfato magnésico anhidro (hidróxido potásico para las 1-amino-2-norbornanonas).

Eliminado el disolvente a presión reducida se obtiene la correspondiente 2-norbornanona.

Las 2-norbornanonas así obtenidas poseen una gran pureza, no obstante en algunos casos puede ser conveniente la purificación, que se realiza mediante cromatografía de elución utilizando gel de sílice como soporte y como eluyente, *n*-pentano/cloruro de metileno (4:1) para los triflatos de 2-oxo-1-norbornilo, 1-yodo-2-norbornanonas y 2-oxo-1-norbornanocarbonitrilos, y *n*-pentano/éter etílico (4:1) para los acetatos de 2-oxo-1-norbornilo. En el caso de las 1-amino-2-norbornanonas, la purificación se realiza mediante recristalización del correspondiente clorhidrato de metanol-éter etílico. Las *N*-(2-oxo-1-norbornil)acetamidas y los ácidos 2-oxo-1-norbornanocarboxílicos se purifican mediante recristalización de hexano.

5.12.1. Triflato de (\pm)-2-oxo-1-norbornilo (215b).

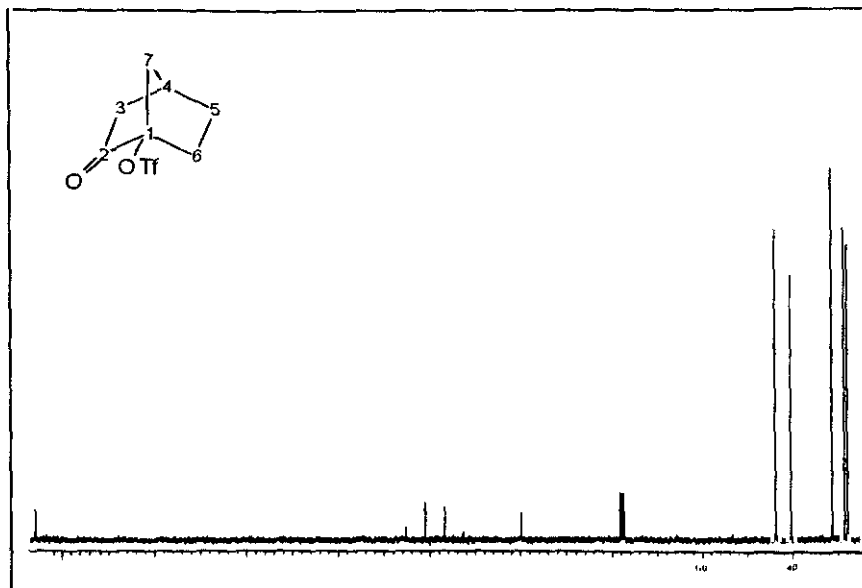
Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.12., se hacen reaccionar 3,00 g (11,7 mmol) de triflato de (\pm)-2-metilén-1-norbornilo (59b). Se obtienen 2,78 g de triflato de (\pm)-2-oxo-1-norbornilo (215b), Rto. 92 %.

IR (CCl₄) ν : 2960 (m), 1770 (f), 1420 (mf), 1250 (f), 1210 (mf), 1150 (mf), 1060 (f) cm⁻¹.

¹H-RMN (300, CDCl₃) δ : 2,69 (sa, 1H), 2,40-1,90 (m, 7H), 1,64 (m, 1H) ppm.

¹³C-RMN (300, CDCl₃) δ : 205,2 (COOH), 118,1 (c, 319,2 Hz, CF₃), 98,8 (C1), 43,1 (C3), 39,7 (C7), 30,5 (C4), 27,9 (C6), 27,2 (C5) ppm.

EM *m/e* (%B): 258 (M⁺, 31), 125 (100), 151 (4), 109 (38).



5.12.2. Triflato de (1*R*)-3,3-dimetil-2-oxo-1-norbornilo (215c).

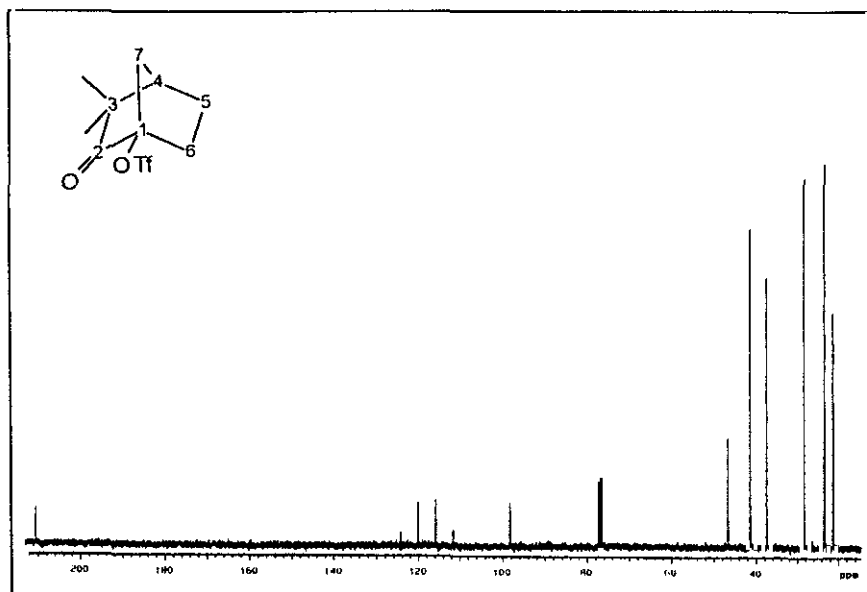
Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.12., se hacen reaccionar 3,00 g (10,6 mmol) de triflato (1*R*)-3,3-dimetil-2-metilén-1-norbornilo (**59c**). Se obtienen 2,97 g de triflato de (1*R*)-3,3-dimetil-2-oxo-1-norbornilo (**215c**), Rto. 98 %. P.f.: 39,0-39,7°C. $[\alpha]_D^{20}$ -12,3 ($c=2,10$, MeOH).

IR (CCl₄) ν : 2980 (d), 1780 (f), 1420 (f), 1220 (f), 1150 (f) cm⁻¹.

¹H-RMN (300, CDCl₃) δ : 2,55 (da, 10,0 Hz, 1H), 2,25 (sa, 1H), 2,20-1,80 (m, 5H), 1,13 (s, 3H), 1,09 (s, 3H) ppm.

¹³C-RMN (300, CDCl₃) δ : 210,5 (C2), 118,0 (c, 316,7 Hz, CF₃), 98,3 (C1), 46,6 (C3), 41,4 (C4), 37,5 (C7), 28,3 (C6), 23,4 (C5), 23,3 (Me), 21,3 (Me) ppm.

EM m/e (%B): 286 (M⁺, 24), 215 (30), 125 (50), 83 (37), 55 (69), 46 (100), 41 (33).



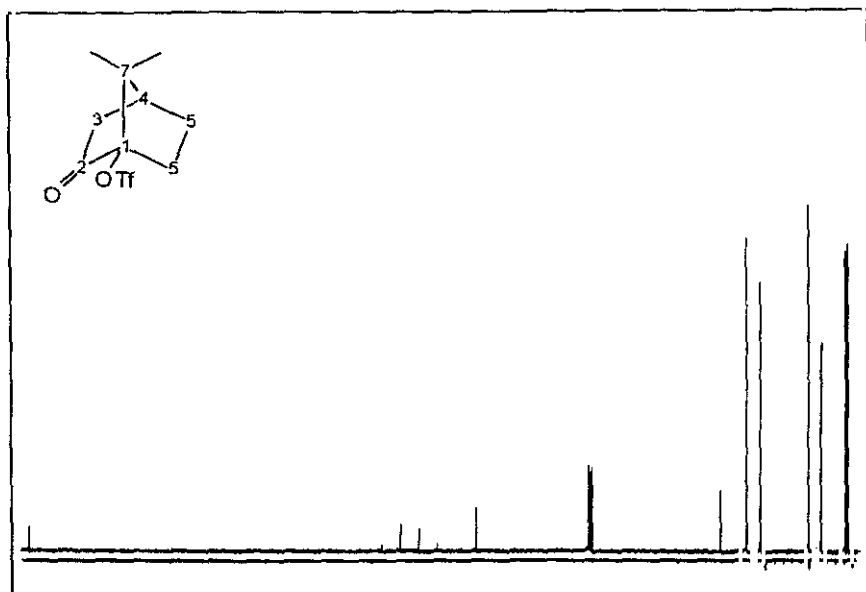
5.12.3. Triflato de (1*R*)-7,7-dimetil-2-oxo-1-norbornilo (215d).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.12., se hacen reaccionar 3,00 g (10,6 mmol) de triflato de (1*S*)-7,7-dimetil-2-metilén-1-norbornilo (**59d**). Se obtienen 2,94 g de triflato de (1*R*)-7,7-dimetil-2-oxo-1-norbornilo (**215d**), Rto. 97 %. P.f.: 81,4-82,9°C. $[\alpha]_D^{20} +21,0$ ($c=1,00$, MeOH).

IR (CCl₄) ν : 2960 (m), 1780 (mf), 1420 (mf), 1220 (mf), 1150 (mf), 1120 (mf) cm⁻¹.

¹H-RMN (300, CDCl₃) δ : 2,56 (ddd, 18,4 Hz, 2,7 Hz, 4,8 Hz, 1H), 2,35-2,10 (m, 5H), 1,68 (m, 1H), 1,14 (s, 3H), 1,02 (s, 3H) ppm.

¹³C-RMN (300, CDCl₃) δ : 205,6 (C2), 118,3 (c, 318,2 Hz, CF₃), 103,0 (C1), 47,4 (C1), 41,3 (C3), 38,1 (C4), 26,9 (C5), 24,1 (C6), 18,5 (Me), 18,0 (Me) ppm.



5.12.4. (\pm) -*N*-(2-Oxo-1-norbornil)acetamida (**216b**).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.12., se hacen reaccionar 3,00 g (18,2 mmol) de (\pm) -*N*-(2-metilén-1-norbornil)acetamida (**199b**). Se obtienen 2,46 g de (\pm) -*N*-(2-oxo-1-norbornil)acetamida (**216b**), Rto. 81 %. P.f.: 124,0-126,0°C.

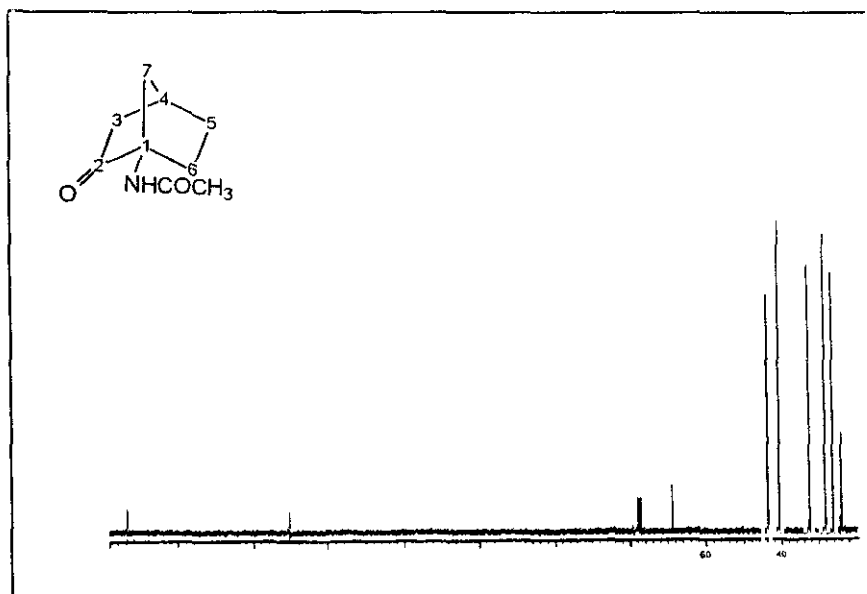
IR (KBr) ν : 3050 (f), 3060 (m), 2960 (m), 1750 (mf), 1640 (f), 1540 (f), 1375 (m), 1340 (m), 1290 (m) cm^{-1} .

^1H -RMN (300, CDCl_3) δ : 6,29 (sa, 1H), 2,55 (sa, 1H), 2,50-2,35 (m, 2H), 2,25-1,92 (m, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,68 (dm, 9,3 Hz, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,28 (m, 1H) ppm.

^{13}C -RMN (300, CDCl_3) δ : 213,6 (C2), 169,0 (CONH), 68,3 (C1), 43,1 (C3), 40,1 (C7), 31,9 (C4), 27,7 (C5), 25,7 (C6), 23,5 (Me) ppm.

EM m/e (%B): 167 (M^+ , 3), 139 (23), 124 (26), 123 (7), 98 (25), 97

(32), 96 (43), 82 (60), 80 (14), 69 (15), 57 (16), 56 (10), 55 (11), 54 (10), 43 (100), 42 (29), 41 (44).

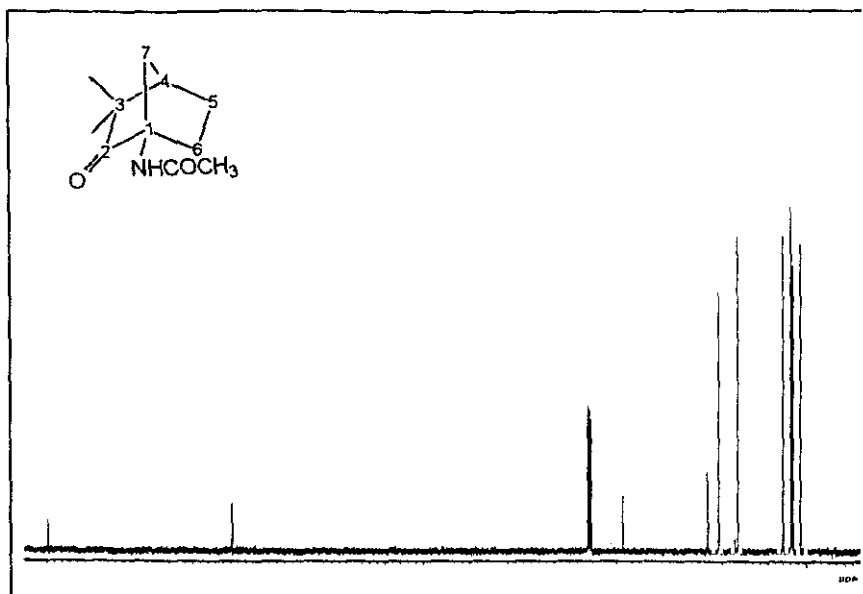


5.12.5. (1R)-N-(3,3-Dimetil-2-oxo-1-norbornil)acetamida (216c).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.12., se hacen reaccionar 3,00 g (15,5 mmol) de (1R)-N-(3,3-dimetil-2-metilén-1-norbornil)acetamida (199c). Se obtienen 2,39 g de (1R)-N-(3,3-dimetil-2-oxo-1-norbornil)acetamida (216c), Rto. 79 %. P.f.: 89,9-90,8°C. $[\alpha]_D^{20}$ -35,8 (c=1,05, MeOH).

IR (CCl₄) ν : 3400 (f), 3360 (m), 2970 (f), 1740 (f), 1675 (f), 1500 (f), 1465 (m), 1380 (m), 1360 (m), 1310 (m), 1280 (m), 1050 (m), 1030 (m) cm⁻¹.

¹H-RMN (300, CDCl₃) δ : 6,17 (sa, 1H), 2,53 (dd, 10,5 Hz, 1,5 Hz, 1H), 2,43 (td, 12,3 Hz, 4,2 Hz, 1H), 2,98 (sa, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,93-1,75 (m, 3H), 1,25 (m, 1H), 1,05 (s, 6H) ppm.



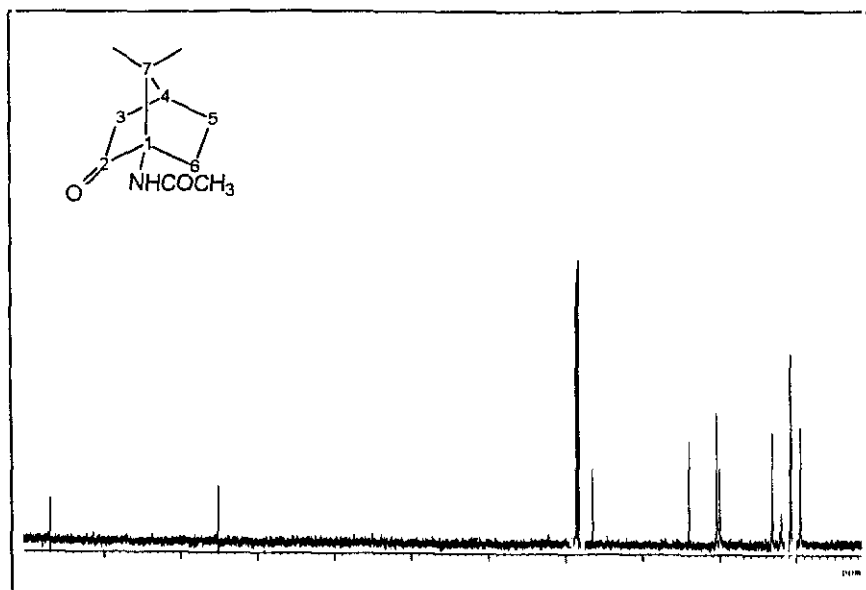
^{13}C -RMN (300, CDCl_3) δ : 217,7 (C2), 169,7 (CONH), 68,3 (C1), 45,9 (C3), 43,0 (C4), 38,0 (C7), 26,1 (C6), 23,9 (C5), 23,6 (MeCO), 23,4 (Me), 21,3 (Me) ppm.

EM m/e (%B): 167 (M^+ -28, 14), 124 (51), 110 (24), 108 (20), 99 (15), 98 (26), 93 (11), 82 (35), 69 (22), 57 (100), 55 (13), 43 (75), 42 (24), 41 (57).

5.12.6. (1R)-N-(7,7-Dimetil-2-oxo-1-norbornil)acetamida (216d).

Seguendo el método general descrito en el apartado 5.12., se hacen reaccionar 3,00 g (15,5 mmol) de (1S)-N-(7,7-dimetil-2-metilén-1-norbornil)acetamida (199d). Se obtienen 2,32 g de (1R)-N-(7,7-dimetil-2-oxo-1-norbornil)acetamida¹³⁹ (216d), Rto. 77 %. P.f.: 90,2-90,9°C (93°C en lit.¹³⁹). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -29,5 ($c=0,46$, MeOH).

IR (CCl_4) ν : 3390 (m), 2970 (m), 1750 (f), 1700 (mf), 1510 (f), 1380 (m), 1370 (m), 1290 (f), 1080 (m), 1070 (m) cm^{-1} .



^1H -RMN (300, CDCl_3) δ : 5,80 (sa, 1H), 3,15 (td, 12,2 Hz, 3,1 Hz, 1H), 2,35 (dt, 18,4 Hz, 4,6 Hz, 1H), 2,20-1,90 (m, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,38 (ddd, 12,2 Hz, 10,7 Hz, 3,1 Hz, 1H), 1,23 (m, 1H), 1,17 (s, 3H), 0,75 (s, 3H) ppm.

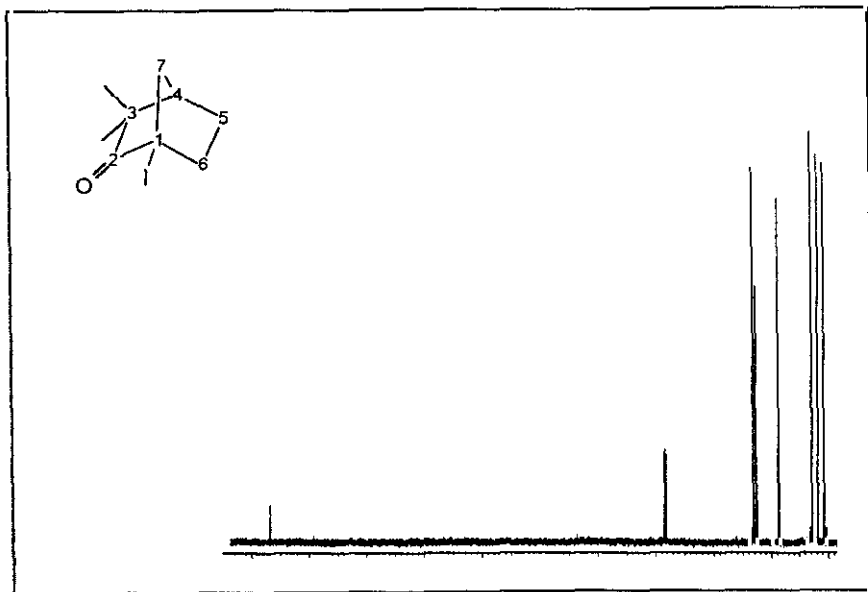
^{13}C -RMN (300, CDCl_3) δ : 213,8 (C2), 170,2 (CONH), 72,8 (C1), 48,0 (C7), 40,9 (C3), 40,1 (C4), 26,3 (C5), 24,0 (MeCO), 21,6 (C6), 21,3 (Me), 18,9 (Me) ppm.

EM m/e (%B): 195 (M^+ , 4), 167 (31), 126 (69), 124 (10), 110 (29), 93 (11), 84 (70), 83 (13), 82 (23), 69 (10), 55 (16), 54 (12), 43 (100), 42 (30), 41 (57).

5.12.7. (1R)-3,3-Dimetil-1-yodo-2-norbornanona (217c).

Seguendo el método general descrito en el apartado 5.12., se hacen reaccionar 3,00 g (11,4 mmol) de yoduro de (1R)-3,3-dimetil-2-metilén-1-norbornilo (200c). Se obtienen 2,80 g de (1R)-3,3-dimetil-1-yodo-2-norbornanona^{140b} (217c), Rto. 93 %.

P.f.: 55,8-57,0°C (46-55°C en lit.^{140b}). $[\alpha]_D^{20}$ -14,2 ($c=0,42$, MeOH) (-13,4 en lit.^{140b}).



IR (CCl_4) ν : 2980 (f), 1760 (mf), 1470 (m), 1460 (m), 1385 (m), 1150 (m), 1105 (m), 1000 (m), 950 (m), 920 (m) cm^{-1} .

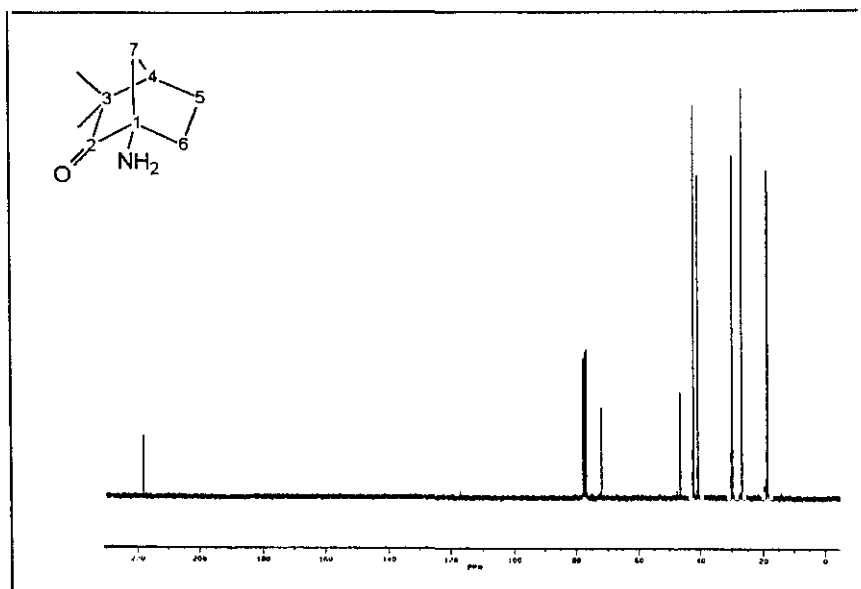
^1H -RMN (300, CDCl_3) δ : 2,35 (dm, 10,8 Hz, 1H), 2,28-2,13 (m, 3H), 2,03 (dd, 10,5 Hz, 1,5 Hz, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,14 (s, 3H), 1,13 (s, 3H) ppm.

^{13}C -RMN (300, CDCl_3) δ : 213,7 (C2), 46,5 (C4), 45,7 (C7), 45,3 (C3), 45,0 (C1), 37,6 (C6), 25,9 (C5), 23,7 (Me), 21,7 (Me) ppm.

5.12.8. (1R)-1-Amino-3,3-dimetil-2-norbornanona (219c).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.12., se hacen reaccionar 3,00 g (16,0 mmol) de cloruro de (1R)-3,3-dimetil-2-metilén-1-norbornilamonio (214c). Se obtienen 1,93 g de (1R)-1-amino-3,3-dimetil-2-norbornanona^{77,141} (219c), Rto.

79%. $[\alpha]_D^{20} +17,9$ ($c=2,23$, MeOH). P.f.^{clorhidrato}: 195,5-196,5°C.



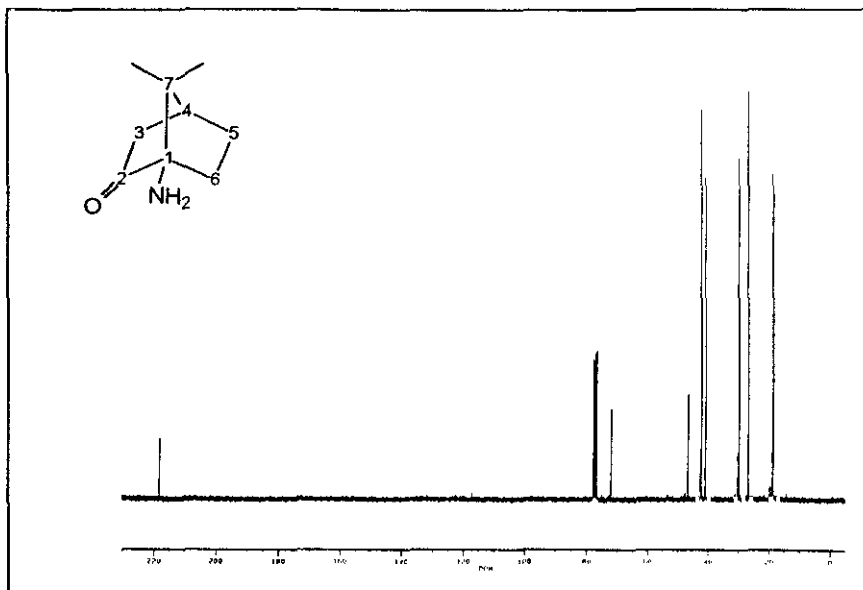
IR (CCl_4) ν : 3460 (d), 3365 (d), 3300 (d), 2960 (f), 2860 (m), 1750 (mf), 1470 (m), 1390 (m), 1370 (d), 1025 (d), 975 (m), 915 (m) cm^{-1} .

^1H -RMN (250, CDCl_3) δ : 1,77 (sa, 1H), 1,53-1,07 (m, 8H), 0,72 (s, 6H) ppm.

^{13}C -RMN (250, CDCl_3) δ : 221,6 (C2), 68,9 (C1), 46,4 (C3), 43,1 (C4), 41,8 (C7), 31,9 (C6), 24,7 (C5), 23,3 (Me), 21,6 (Me) ppm.

5.12.9. (1R)-1-Amino-7,7-dimetil-2-norbornanona (219d).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.12., se hacen reaccionar 3,00 g (15,0 mmol) de cloruro de (1S)-7,7-dimetil-2-metilén-1-norbornilamonio (214d). Se obtienen 1,93 g de (1R)-1-amino-7,7-dimetil-2-norbornanona^{26d,139,142} (219d), Rto. 84 %. $[\alpha]_D^{20}$, clorhidrato -47,3 ($c=1,40$, H_2O), (48,8 en lit.^{26d}). P.f.: 194,5-196,7°C (196,0-197,0°C en lit^{26d}, 194,0°C en lit¹⁴²).



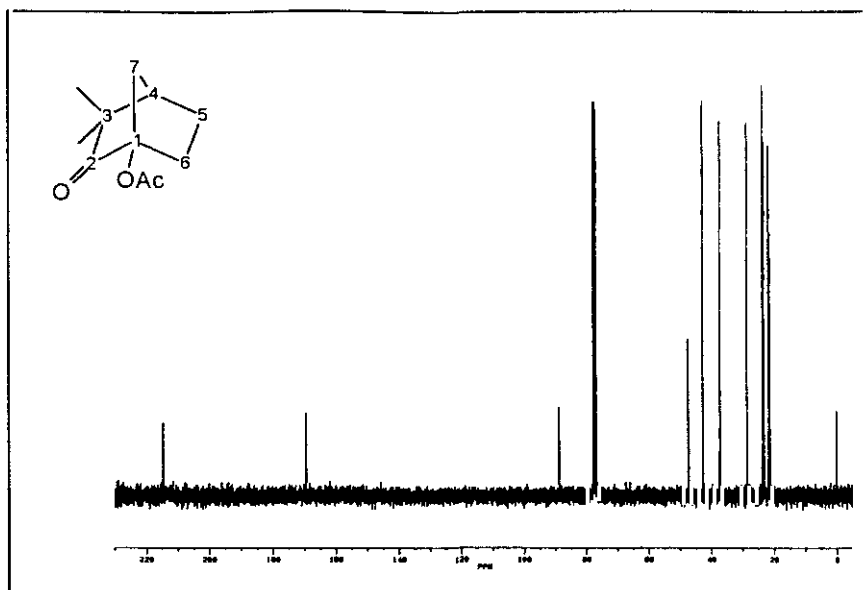
IR (CCl₄) ν : 3530 (d), 3480 (d), 3320 (d), 2930 (f), 2870 (f), 1750 (mf), 1450 (m), 1390 (m), 1370 (m), 1120 (f), 1055 (m), 910 (f), 730 (f) cm⁻¹.

¹H-RMN (250, CDCl₃) δ : 2.28 (ddd, 18,7 Hz, 4,5 Hz, 3,2 Hz, 1H), 2.07 (d, 15,4 Hz, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.89 (d, 18,7 HZ, 1H), 1.70 (tm, 12,9 Hz, 1H), 1.50-1.30 (m, 4H), 0.98 (s, 3H), 0.79 (s, 3H) ppm.

¹³C-RMN (250, CDCl₃) δ : 218,0 (C2), 71,7 (C1), 46,3 (C7), 41,9 (C3), 40,5 (C4), 29,6 y 26,5 (C5 y C6), 18,6 (Me), 18,4 (Me).

5.12.10. Acetato de (1R)-3,3-dimetil-2-oxo-1-norbornilo¹³¹ (271c).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.12., se hacen reaccionar 3,00 g (15,5 mmol) de acetato de (1R)-3,3-dimetil-2-metilén-1-norbornilo (290). Se obtienen 2,90 g de acetato de (1R)-3,3-dimetil-2-oxo-1-norbornilo^{77,171} (271c), Rto. 96%. $[\alpha]_D^{20} +24,5$ (c=1,12, MeOH).



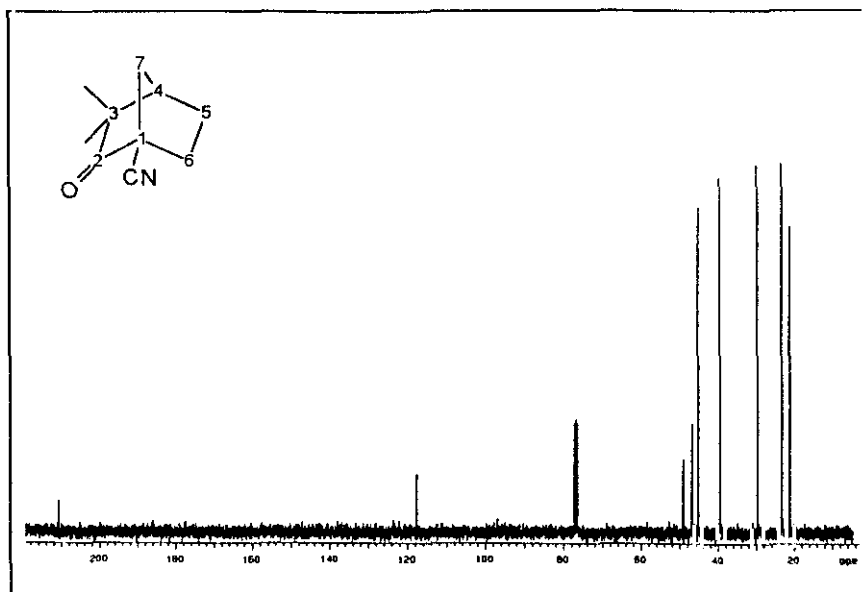
IR (CHCl_3) ν : 2960 (m), 2880 (m), 1780 (mf), 1760 (mf), 1470 (m), 1390 (m), 1370 (m), 1250 (f), 1240 (f), 1220 (f), 1130 (m) cm^{-1} .

^1H -RMN (250, CDCl_3) δ : 2,79 (da, 9,9 Hz, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,13-1,63 (m, 6H), 1,25 (s, 3H), 1,18 (s, 3H) ppm.

^{13}C -RMN (250, CDCl_3) δ : 214,7 (C2), 169,6 (OCO), 88,7 (C1), 47,4 (C3), 42,9 (C4), 37,2 (C7), 28,5 (C6), 23,7 (C5), 23,0 (MeCO), 21,6 (Me), 21,2 (Me) ppm.

5.12.11. (1S)-3,3-Dimetil-2-oxo-1-norbornanocarbonitrilo (218d).

Seguindo el método general descrito en el apartado 5.12., se hacen reaccionar 3,00 g (18,6 mmol) de (1S)-3,3-dimetil-2-metilén-1-norbornanocarbonitrilo (213c). Se obtienen 2,71 g de (1S)-3,3-dimetil-2-oxo-1-norbornanocarbonitrilo (218c), Rto. 89 %. P.f.: 89,7-90,5°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +58,4$ (c=0,96, MeOH).



IR (KBr) ν : 2970 (m), 2920 (m), 2220 (m), 1750 (f), 1460 (m), 1390 (m), 1365 (m), 1285 (m), 1125 (m), 1105 (m), 1020 (m), 965 (m), 930 (m) cm^{-1} .

¹H-RMN (250, CDCl_3) δ : 2,42-2,32 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,03 (dd, 9,4 Hz, 1,9 Hz, 1H), 1,95-1,80 (m, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,11 (s, 3H) ppm.

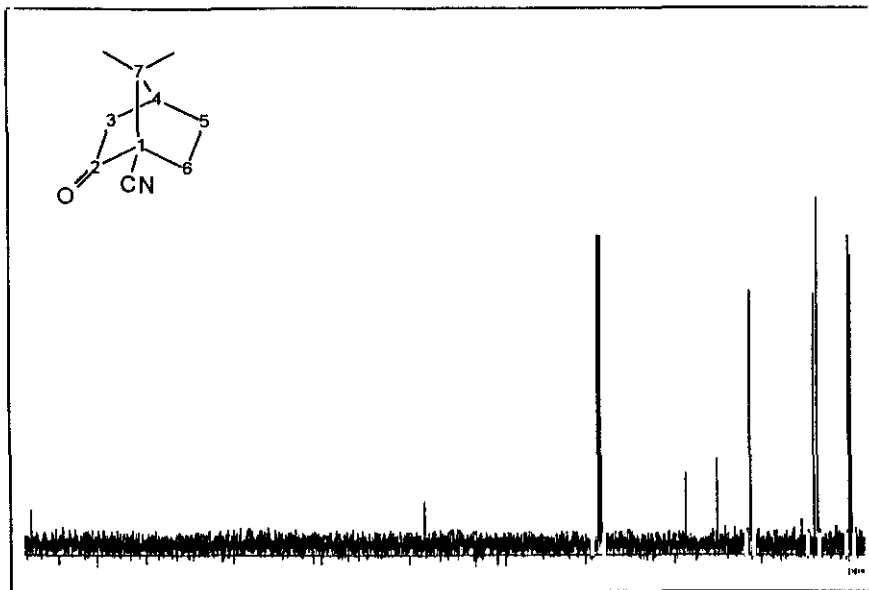
¹³C-RMN (250, CDCl_3) δ : 210,8 (C2), 117,7 (CN), 49,2 (C3), 46,9 (C1), 45,3 (C4), 39,6 (C7), 29,7 (C6), 23,4 (C5), 23,3 (Me), 21,2 (Me) ppm.

EM m/e (%B): 163 (M^+ , 5), 135 (5), 134 (4), 120 (10), 107 (6), 93 (53), 69 (100), 66 (14), 53 (11), 43 (33), 41 (85).

5.12.12. (1S)-7,7-Dimetil-2-oxo-1-norbornanocarbonitrilo (218d).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.12., se hacen reaccionar 3,00

g (18,6 mmol) de (1*S*)-7,7-dimetil-2-metilén-1-norbornanocarbonitrilo (**213d**). Se obtienen 2,74 g de (1*S*)-7,7-dimetil-2-oxo-1-norbornanocarbonitrilo¹²² (**218d**), Rto. 90 %. P.f.: 186,5-189,7°C. $[\alpha]_D^{20}$ -29,4 ($c=0,67$, MeOH).



IR (CHCl₃) ν : 2970 (m), 2890 (m), 2240 (m), 1770 (f), 1450 (m), 1400 (m), 1380 (m), 1300 (m), 1040 (m), 1030 (m) cm⁻¹.

¹H-RMN (300, CDCl₃) δ : 2,55 (ddd, 18,8 Hz, 4,6 Hz, 3,4 Hz, 1H), 2,36-2,06 (m, 3H), 2,00 (d, 18,8 Hz, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,52 (ddd, 12,6 Hz, 9,2 Hz, 3,8 Hz, 1H), 1,18 (s, 3H), 1,12 (s, 3H) ppm.

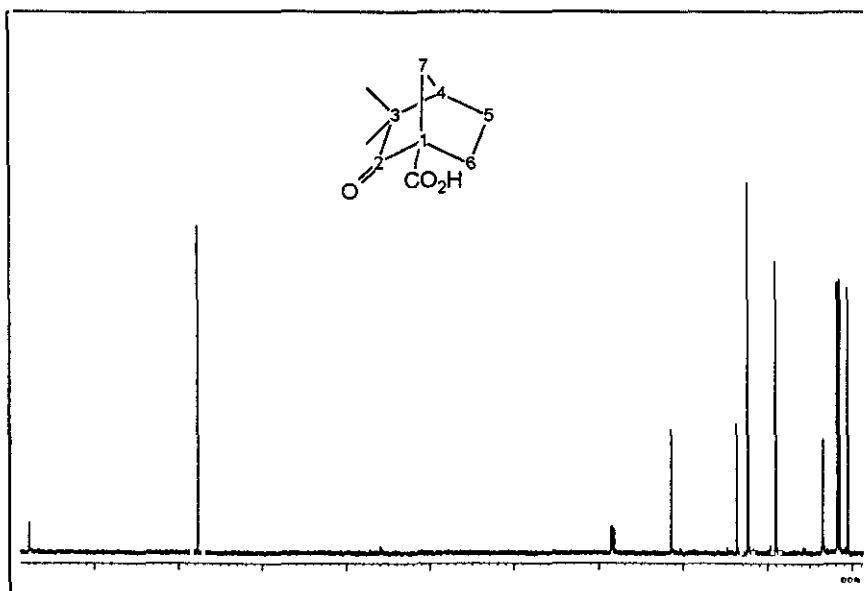
¹³C-RMN (300, CDCl₃) δ : 206,3 (C2), 116,6 (CN), 57,5 (C1), 52,3 (C7), 42,7 (C3), 42,5 (C4), 27,9 y 27,0 (C5 y C6), 19,9 (Me), 19,4 (Me) ppm.

EM m/e (%B): 163 (M⁺, 42), 148 (3), 134 (7), 120 (100), 119 (55), 106 (66), 94 (63), 93 (71), 81 (32), 79 (41), 77 (30),

69 (38), 67 (43), 55 (23), 53 (33), 41 (74).

5.12.13. Ácido (1*R*)-3,3-dimetil-2-oxo-1-norbornanocarboxílico (106).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.12., se hacen reaccionar 2,00 g (11,1 mmol) de ácido (1*R*)-3,3-dimetil-2-metilén-1-norbornanocarboxílico (51). Se obtienen 1,80 g de ácido (1*R*)-3,3-dimetil-2-oxo-1-norbornanocarboxílico^{77,116a,141} (106), Rto. 89 %. P.f.: 102,6-105,0°C (106-107°C en lit.^{116a}, 106-108°C en lit.⁷⁷). $[\alpha]_D^{20} +73,6$ (c=1,19, MeOH) (+75 en lit.^{116a}).



IR (CCl₄) ν : 3500-2500 (m), 2980 (f), 1755 (mf), 1710 (mf), 1490 (m), 1470 (m), 1420 (m), 1390 (m), 1370 (m), 1320 (m), 1295 (m), 1165 (m), 1120 (m), 1020 (m), 1075 (m), 1035 (m) cm⁻¹.

¹H-RMN (250, CDCl₃) δ : 11,48 (sa, 1H), 2,26-1,62 (m, 7H), 1,07 (s, 3H), 1,03 (s, 3H) ppm.

^{13}C -RMN (250, CDCl_3) δ : 215,7 (C2), 175,4 (COOH), 63,0 (C1), 47,4 (C3), 44,8 (C4), 38,1 (C7), 27,0 (C6), 23,6 (C5), 23,0 (Me), 21,2 (Me) ppm.

EM m/e (%B): 180 (M^+ , 24), 165 (74), 152 (27), 137 (70), 123 (21), 119 (41), 107 (34), 105 (23), 95 (85), 93 (100), 91 (72), 79 (43), 77 (47), 67 (42), 43 (40), 41 (93).

5.13. HIDRÓLISIS DE 2-OXO-1-NORBORNANOCARBONITRILOS EN MEDIO ÁCIDO: SÍNTESIS DE ÁCIDOS 2-OXO-1-NORBORNANOCARBOXÍLICOS. MÉTODO GENERAL.

Una suspensión de 20,0 mmol del correspondiente 2-oxo-1-norbornanocarbonitrilo en 50 ml de ácido clorhídrico al 35 %, se calienta con agitación a 100°C durante 1 hora (12 horas para la hidrólisis de (1S)-7,7-dimetil-2-oxo-1-norbornanocarbonitrilo. El progreso de la reacción se controla por cromatografía de gases.

Finalizada la reacción, la mezcla se trata con disolución de hidróxido sódico al 10 % hasta pH básico, extrayéndose con éter etílico (2x25 ml). La fase acuosa se acidifica cuidadosamente con ácido clorhídrico al 10 %, extrayéndose con éter etílico (5x25 ml). Esta última fase etérea se lava con disolución saturada de cloruro sódico (2x25 ml), secándose sobre sulfato magnésico anhidro.

Eliminado el disolvente a presión reducida se obtiene el correspondiente ácido 2-oxo-1-norbornanocarboxílico.

Los ácidos 2-oxo-1-norbornanocarboxílicos así obtenidos poseen una gran pureza, no obstante en algunos casos puede ser conveniente la purificación, que se realiza mediante recristalización de hexano.

5.13.1. Ácido (1*R*)-3,3-dimetil-2-oxo-1-norbornanocarboxílico (106).**5.13.1.a.**

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.13., se hacen reaccionar 3,00 g (18,4 mmol) de (1*S*)-3,3-dimetil-2-oxo-1-norbornanocarbonitrilo (**218c**). Se obtienen 3,01 g de ácido (1*R*)-3,3-dimetil-2-oxo-1-norbornanocarboxílico (**106**), (ver apartado 5.12.13.), Rto. 90 %.

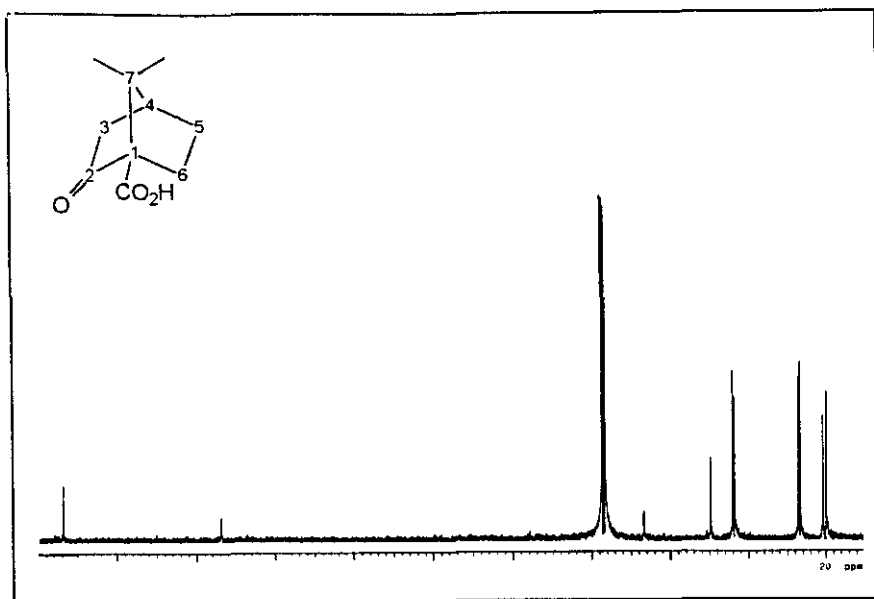
5.13.1.b.

De forma análoga a 5.13.1.a., pero con la variante de utilizar ácido sulfúrico al 30 %, en lugar de ácido clorhídrico. Tiempo de reacción 2 horas. En este caso partiendo de 1,00 g (6,1 mmol) de (1*S*)-3,3-dimetil-2-oxo-1-norbornanocarbonitrilo (**218c**), se obtienen 0,94 g de ácido (1*R*)-3,3-dimetil-2-oxo-1-norbornanocarboxílico (**106**), (ver apartado 5.12.13.); Rto. 85 %

5.13.2. Ácido (1*R*)-7,7-dimetil-2-oxo-1-norbornanocarboxílico (40).**5.13.2.a.**

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.13., se hacen reaccionar 3,00 g (18,4 mmol) de (1*S*)-7,7-dimetil-2-oxo-1-norbornanocarbonitrilo (**218d**). Se obtienen 3,05 g de ácido (1*R*)-7,7-dimetil-2-oxo-1-norbornanocarboxílico^{75,76,122} (**40**), Rto. 91 %. P.f.: 234,5-236,0°C (234°C en lit.¹²², 233-234°C en lit.⁷⁵, 226-228°C para el isómero 1*S* en lit.⁷⁶), $[\alpha]_D^{20}$ -24,7 ($c=0,53$, MeOH) (25,8 en lit.⁷⁶).

IR (CCl₄) ν : 3500-2500 (m), 2960 (f), 1750 (mf), 1700 (f), 1460 (m), 1420 (m), 1380 (m), 1290 (f), 1160 (m), 1120 (m), 1010 (m), 930 (m), 910 (m) cm⁻¹.



¹H-RMN (250, CDCl₃) δ : 11,26 (sa, 1H), 2,60 (dt, 18,8 Hz, 3,4 Hz, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 2H), 2,03 (d, 18,8 Hz, 1H), 1,81 (ddd, 13,9 Hz, 9,5 Hz, 4,7 Hz, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,12 (s, 3H) ppm.

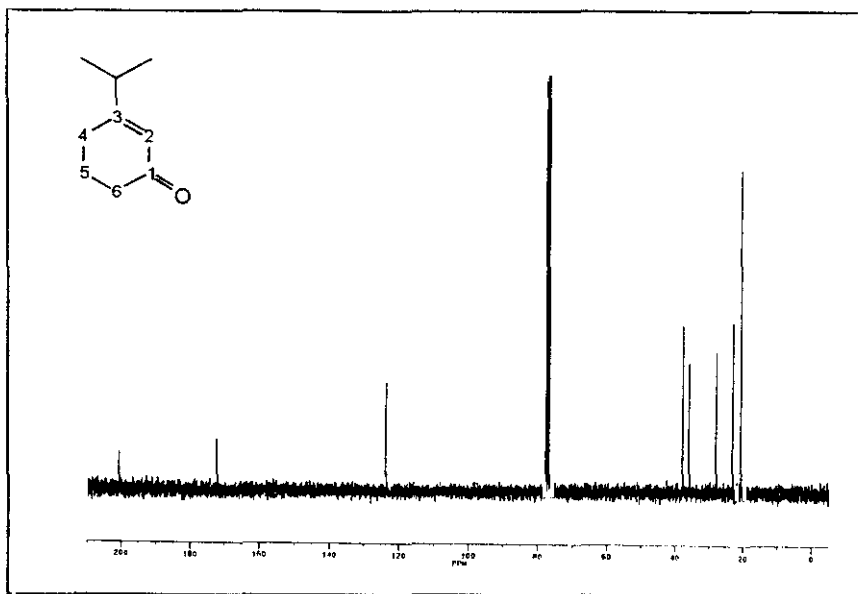
¹³C-RMN (250-DEPT, CDCl₃) ν : 213,6 (C2), 174,0 (COOH), 67,0 (C1), 49,9 (C7), 44,1(C4), 43,7 (C3), 27,2 y 26,9 (C5 y C6), 20,9 (Me), 20,0 (Me) ppm.

EM m/e (%B): 182 (M⁺, 7), 164 (9), 154 (11), 139 (31), 138 (45), 121 (24) 112 (61), 109 (39), 99 (26), 95 (86), 93 (30), 81 (22), 79 (34), 77 (23), 69 (55), 67 (76), 55 (60), 53 (39), 43 (48) 41 (100).

5.13.2.b.

De forma análoga a 5.13.2.a., pero usando ácido sulfúrico al 30 %, en lugar de ácido clorhídrico. Tiempo de reacción 2 horas. En este caso partiendo de 1,00 g (6,1 mmol) de (1S)-7,7-dimetil-2-oxo-1-norbornanocarbonitrilo (218d), se obtienen 0,53

g de 3-isopropil-2-ciclopentenona¹⁴³ (226), Rto. 63%.



IR (CCl₄) ν : 2860 (m), 2830 (m), 1670 (f), 1620 (d) cm⁻¹.

¹H-RMN (250, CDCl₃) δ : 5,89 (s, 1H), 2,48-2,29 (m, 5H), 1,99 (m, 2H), 1,11 (d, 6,7 Hz, 6H) ppm.

¹³C-RMN (250, CDCl₃) ν : 200,5 (C1), 172,0 (C3), 123,6 (C2), 37,6 (C6), 35,8 (CMe₂), 27,7 (C4), 22,9 (C5), 20,6 (dos Me) ppm.

5.14. HIDRÓLISIS DE 2-OXO-1-NORBORNANOCARBONITRILOS EN MEDIO BÁSICO: SÍNTESIS DE ÁCIDOS 3-CARBOXICICLOPENTANOACÉTICOS. MÉTODO GENERAL.

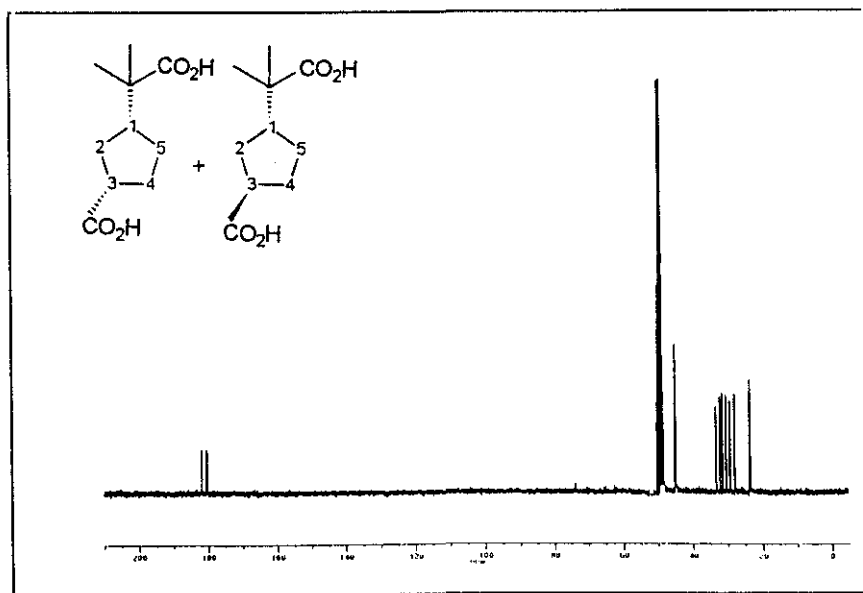
Una suspensión de 20,0 mmol del correspondiente 2-oxo-1-norbornanocarbonitrilo en 50 ml de disolución de hidróxido sódico al 40 %, se calienta con agitación a 100°C durante 12 horas. El progreso de la reacción se controla por cromatografía de gases.

Finalizada la reacción, la mezcla se extrae con éter etílico (2x25 ml). La fase acuosa se acidifica cuidadosamente con ácido clorhídrico al 10 %, extrayéndose con éter etílico (5x25 ml). Esta última fase etérea se lava con disolución saturada de cloruro sódico (2x25 ml), secándose sobre sulfato magnésico anhidro.

Eliminado el disolvente a presión reducida se obtiene el correspondiente ácido 3-carboxiciclopentanoacético.

5.14.1. Ácido (1*S*,3*R*/3*S*)-3-carboxi- α,α -dimetilciclopentanoacético (ácido canfénico) (222c/221c).

Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado 5.14., se hacen reaccionar 3,00 g (18,4 mmol) de (1*S*)-3,3-dimetil-2-oxo-1-norbornocarbonitrilo (**218c**). Se obtienen 3,20 g de una mezcla formada por un 50 % de ácido (1*S*,3*R*)-3-carboxi- α,α -dimetilciclopentanoacético¹⁵⁰ (**222c**) y un 50 % de ácido (1*R*,3*S*)-3-carboxi- α,α -dimetilciclopentanoacético¹⁵⁰ (**221c**), Rto. 87 %.



IR (CHCl₃) ν : 3500-3400 (m), 2990 (f), 1710 (mf), 1480 (m), 1420

(m), 1300 (m), 1190 (m), 950 (m) cm^{-1} .

^1H -RMN (250, CD_3OD) δ : 2,75-2,65 (m, 2H), 2,25-2,17 (m, 2H), 1,89-1,32 (m, 12H), 1,08 (s, 12H) ppm.

^{13}C -RMN (250, CD_3OD) δ : 181,4 (COOH), 181,4 (COOH), 180,2 (COOH), 179,9 (COOH), 49,3 (Me-C-Me), 48,2 (Me-C-Me), 45,1 (CH), 45,0 (CH), 44,9 (CH), 44,8 (CH), 32,8 (CH_2), 31,7 (CH_2), 31,0 (CH_2), 29,9 (CH_2), 28,8 (CH_2), 27,5 (CH_2), 23,4 (Me), 23,2 (Me), 23,1 (Me), 23,1 (Me) ppm.

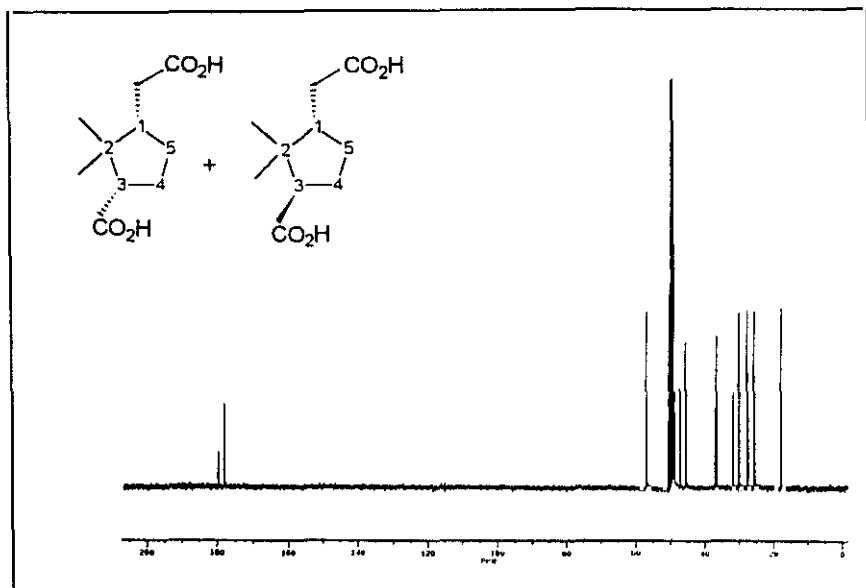
5.14.2. Ácido (1*S*,3*R*/3*S*)-3-carboxi-2,2-dimetilciclopentanoacético (222d/221d).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.14., se hacen reaccionar 3,00 g (18,4 mmol) de (1*S*)-7,7-dimetil-2-oxo-1-norbornanocarbonitrilo (218d). Se obtienen 3,35 g de una mezcla formada por un 36 % de ácido (1*S*,3*R*)-3-carboxi-2,2-dimetilciclopentanoacético¹⁵¹ (222d) y un 64 % de ácido (1*S*,3*S*)-3-carboxi-2,2-dimetilciclopentanoacético¹⁵¹ (221d), Rto. 91 %.

IR (CHCl_3) ν : 3520-2400 (m), 2990 (f), 1720 (mf), 1420 (m), 1300 (m), 1120 (m), 940 (m) cm^{-1} .

^1H -RMN (250, CD_3OD) δ : 2,42-2,12 (m), 2,02-1,50 (m), 1,32-1,10 (m), 0,98 (s, 221d-Me), 0,83 (s, 222d-Me), 0,78 (s, 222d-Me), 0,53 (s, 221d-Me) ppm.

221d- ^{13}C -RMN (250-DEPT, CD_3OD) δ : 177,4 (COOH), 177,3 (COOH), 56,1 (C3), 48,6 (C1), 44,8 (C2), 35,7 (C5), 29,2 (C4), 26,9 (Me), 25,9 (CH_2COOH), 17,1 (Me) ppm.



222d- ^{13}C -RMN (250-DEPT, CD_3OD) δ : 179,2 (COOH), 179,1 (COOH), 56,3 (C3), 46,4 (C1), 44,6 (C2), 36,2 (C5), 31,0 (C4), 26,6 (CH_2COOH), 24,8 (Me), 24,7 (Me) ppm.

5.15. REACCIÓN DE DERIVADOS 2-OXO-1-NORBORNÁNICOS CON HIDROXILAMINA. MÉTODO GENERAL.

Una disolución de 5,0 mmol del correspondiente derivado 2-oxo-1-norbornánico, 25,0 mmol de clorhidrato de hidroxilamina y 15,0 mmol de piridina en 25 ml de etanol, se calienta a reflujo del etanol durante 24 horas (96 horas para las *N*-(2-oxo-1-norbornil)acetamidas). El progreso de la reacción se controla por cromatografía de gases.

Finalizada la reacción se elimina el etanol a presión reducida y el residuo se trata con 50 ml de ácido clorhídrico al 10%, extrayéndose con éter etílico (4x25 ml).

El extracto orgánico se lava con disolución saturada de bicarbonato sódico (1x25 ml) y disolución saturada de cloruro sódico (2x25 ml) hasta pH neutro,

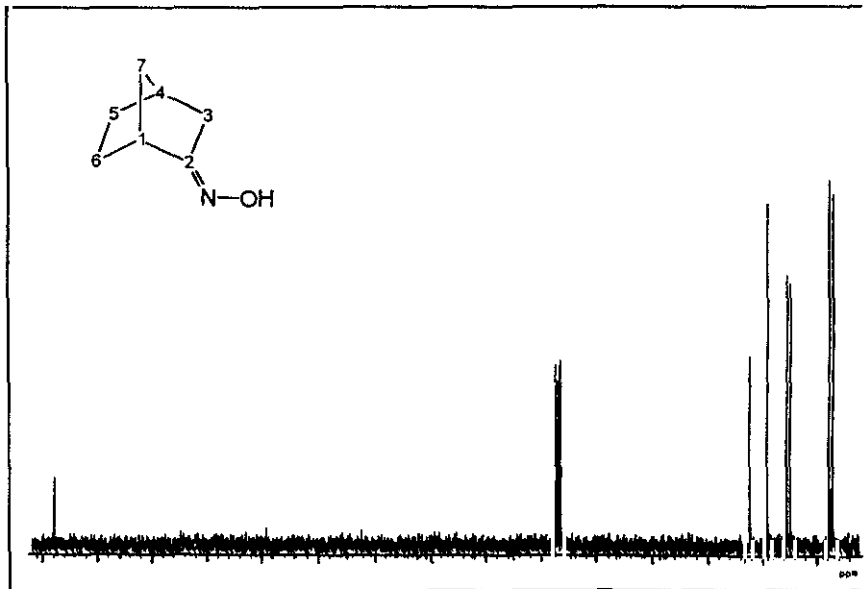
secándose sobre sulfato magnésico anhidro.

Eliminado el disolvente a presión reducida, el bruto de reacción se purifica mediante recristalización de etanol.

Para (\pm) -(*E*)-2-norbornanoxima y debido a su elevada solubilidad en agua, la extracción con éter etílico debe realizarse *en continuo* para asegurar un buen rendimiento en dicha extracción.

5.15.1. (*E*)-(\pm)-2-Norbornanoxima ((*E*)-232a).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.15., se hacen reaccionar 5,00 g (3,6 mmol) de (\pm) -2-norbornanona (**74**). Se obtienen 5,34 g de (*E*)-(\pm)-2-norbornanoxima¹²⁴ ((*E*)-232a), Rto. 97 %.



IR (CCl₄) ν :

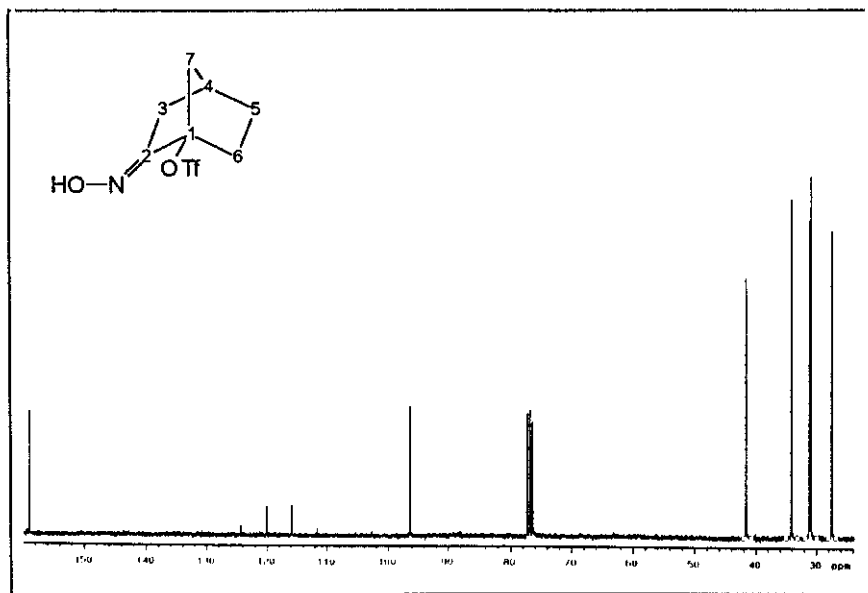
3620 (d), 3280 (m), 3160 (m), 2980 (f), 2900 (m), 1700 (d), 1460 (m), 1430 (m), 1310 (d), 1295 (d), 1100 (d), 965 (m), 940 (m), 930 (m), 920 (m) cm⁻¹.

^1H -RMN (250, CDCl_3) δ : 8,66 (sa, 1H), 2,52 (sa, 1H), 2,32 (dd, 14,0 Hz, 6,0 Hz, 1H), 2,10 (dd, 14,0 Hz, 4,0 Hz, 1H), 1,75-1,20 (m, 6H) ppm.

^{13}C -RMN (250, CDCl_3) δ : 167,8 (C2), 42,1 (C1), 38,9 (C7), 35,3 (C4), 34,6 (C3), 27,6 (C6), 26,9 (C5) ppm.

5.15.2. Triflato de (*E*)-(\pm)-2-hidroxiimino-1-norbornilo ((*E*)-233b).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.15., se hacen reaccionar 1,00 g (3,9 mmol) de triflato de (\pm)-2-oxo-1-norbornilo (**215b**). Se obtienen 1,00 g de triflato de (*E*)-(\pm)-2-hidroxiimino-1-norbornilo ((*E*)-233b), Rto. 94 %. P.f.: 83,9-85,2°C.



IR (CCl_4) ν : 3580 (d), 3320 (d), 2990 (d), 1425 (f), 1255 (m), 1220 (mf), 1150 (f), 1070 (f), 1000 (m), 940 (m), 900 (f), 870 (m) cm^{-1} .

^1H -RMN (300, CDCl_3) δ : 8,81 (sa, 1H), 2,58-1,95 (m, 8H), 1,52 (m, 1H) ppm.

^{13}C -RMN (300, CDCl_3) δ : 159,0 (C2), 118,0 (c, 318,2 Hz, CF_3), 96,4 (C1), 41,7 (C7), 34,2 (C3), 31,2 (C6), 31,0 (C4), 27,6 (C5) ppm.

EM m/e (%B): 273 (M^+ , 5), 256 (1), 245 (1), 192 (1), 175 (2), 151 (35), 140 (49), 94 (28), 91 (12), 85 (13), 83 (13), 80 (13), 79 (38), 77 (29), 69 (96), 67 (65), 66 (16), 65 (15), 64 (11), 55 (99), 54 (25), 53 (43), 43 (14), 42 (34), 41 (100), 40 (17), 39 (61).

5.15.3. Triflato de (*E*)-(1*R*)-3,3-dimetil-2-hidroxiimino-1-norbornilo ((*E*)-233c).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.15., se hacen reaccionar 1,00 g (3,5 mmol) de triflato de (1*R*)-3,3-dimetil-2-oxo-1-norbornilo (215c). Se obtienen 1,00 g de triflato de (*E*)-(1*R*)-3,3-dimetil-2-hidroxiimino-1-norbornilo ((*E*)-233c), Rto. 95 %. P.f.: 109,6-111,5°C. $[\alpha]_D^{20}$ -33,2 (c=1,10, MeOH).

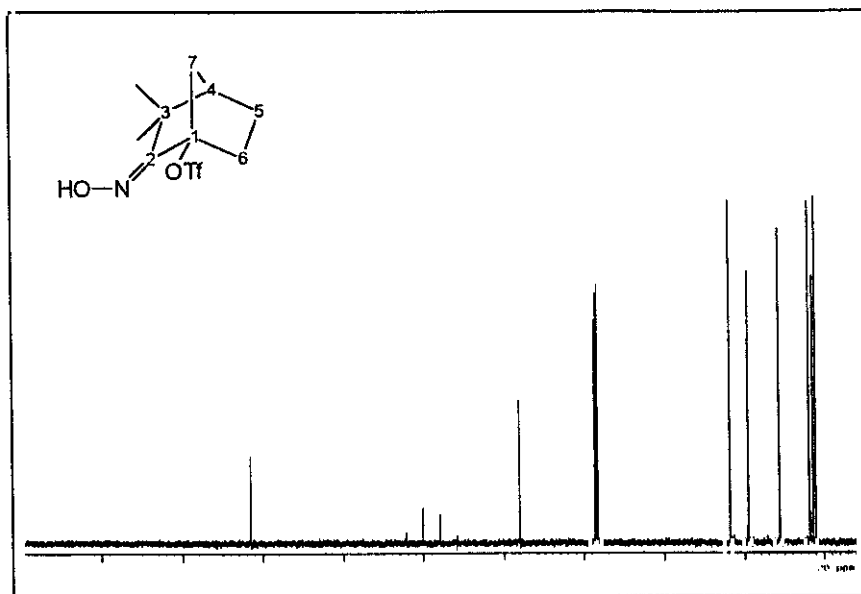
IR (CCl_4) ν : 3580 (d), 3300 (d), 2960 (d), 1420 (f), 1250 (m), 1220 (mf), 1150 (f), 1060 (m), 1030 (m), 990 (m), 930 (m), 900 (f), cm^{-1} .

^1H -RMN (300, CDCl_3) δ : 8,46 (sa, 1H), 2,52 (da, 9,6 Hz, 1H), 2,22 (td, 13,1, 4,2, 1H), 2,06 (d, 8,4 Hz, 1H), 2,08-1,88 (m, 4H), 1,38 (s, 3H), 1,36 (s, 3H) ppm.

^{13}C -RMN (300-APT, CDCl_3) δ : 163,1 (C2), 118,2 (c, 320,4 Hz, CF_3), 96,2 (C1), 43,8 (C3), 43,7 (C4), 39,1 (C7), 31,3 (C6), 23,7 (C5), 22,7 (Me), 22,0 (Me) ppm.

EM m/e (%B): 301(M^+ , 98), 286 (7), 284 (18), 259 (9), 258 (45), 256

(12), 232 (3), 168 (99), 152 (11), 151 (58), 126 (100), 69 (99).



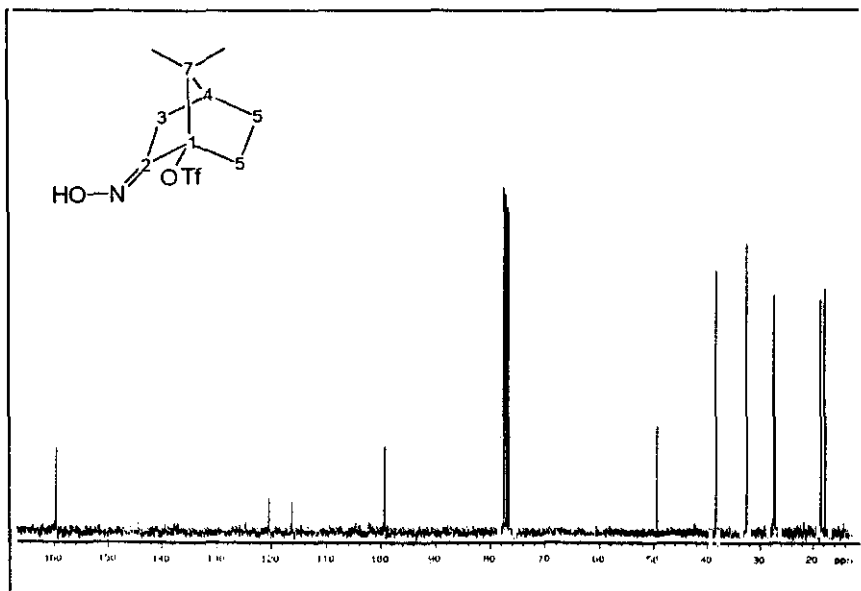
5.15.4 Triflato de (*E*)-(1*R*)-7,7-dimetil-2-hidroxiimino-1-norbornilo ((*E*)-233d).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.15., se hacen reaccionar 1,00 g (3,5 mmol) de triflato de (1*R*)-7,7-dimetil-2-oxo-1-norbornilo (**215d**). Se obtienen 0,81 g de triflato de (*E*)-(1*R*)-7,7-dimetil-2-hidroxiimino-1-norbornilo ((*E*)-233d), Rto. 77 %. P.f.: 179,5-181,6°C. $[\alpha]_D^{20} +40,7$ (c=1,44, MeOH).

IR (KBr) ν : 3400 (m), 3000 (d), 1410 (f), 1250 (m), 1200 (f), 1150 (f), 1080 (d), 1010 (f), 985 (m), 940 (m), 900 (f), 875 (m), 860 (m), 850 (d) cm^{-1} .

¹H-RMN (300, CDCl_3) δ : 7,70 (sa, 1H), 2,77 (dt, 18,5, 4,0 Hz, 1H), 2,45-2,08 (m, 3H), 2,23 (d, 18,5 Hz, 1H), 1,80 (t, 5,0 Hz, 1H), 1,52 (ddd, 13,0 Hz, 9,5 Hz, 4,0 Hz, 1H), 1,12 (s, 3H),

1,09 (s, 3H) ppm.



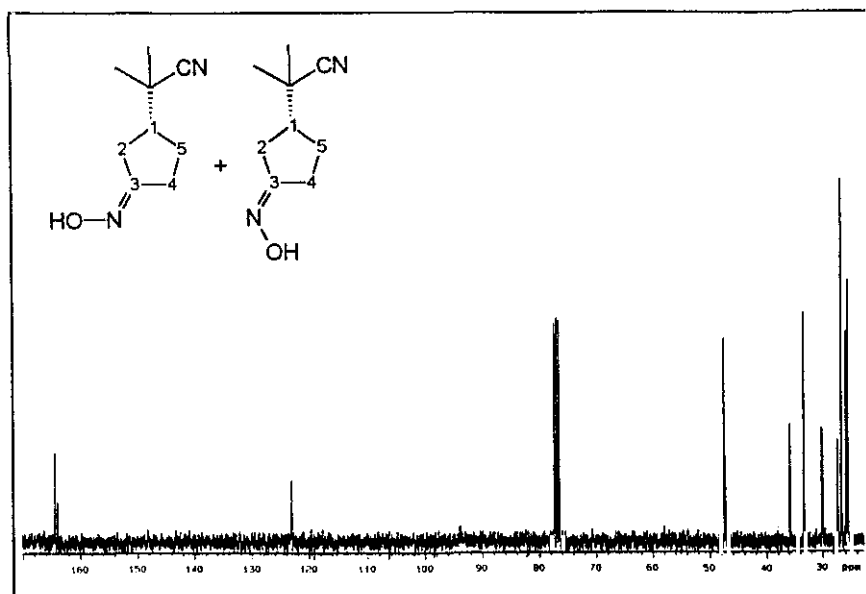
¹³C-RMN (300, CDCl₃) δ: 159,5 (C2), 118,2 (c, 319,2 Hz, CF₃), 99,2 (C1), 49,3 (C7), 38,2 (C4), 32,4 (C3), 27,2 (C6), 27,1 (C5), 18,4 (Me), 17,6 (Me) ppm.

EM m/e (%B): 301 (M⁺, 1), 168 (35), 126 (25), 108 (22), 95 (21), 94 (16), 93 (13), 81 (24), 80 (25), 79 (14), 69 (75), 68 (21), 67 (31), 65 (11), 55 (76), 54 (10), 53 (35), 43 (69), 42 (21), 41 (100).

5.15.5. (Z/E)-(1R)-α,α-Dimetil-3-hidroxiiminociclopentanoacetoni- lo ((Z/E)-236c).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.15., se hacen reaccionar 1,00 g (5,1 mmol) de (1R)-N-(3,3-dimetil-2-oxo-1-norbornil)acetamida (216c). Se obtienen 0,49 g de una mezcla formada por un 50 % de (E)-(1R)-α,α-dimetil-3-hidroxiimino-

ciclopentanoacetoniitrilo ((*E*)-**236c**) y un 50 % de (*Z*)-(1*R*)- α,α -dimetil-3-hidroxiimino-ciclopentanoacetoniitrilo ((*Z*)-**236c**), Rto. 58 %.



IR (KBr) ν : 3260 (m), 2990 (m), 2920 (m), 2230 (d), 1690 (m), 1420 (m), 1390 (d), 1370 (d), 1270 (d), 1220 (m), 940 (f), 760 (m) cm^{-1} .

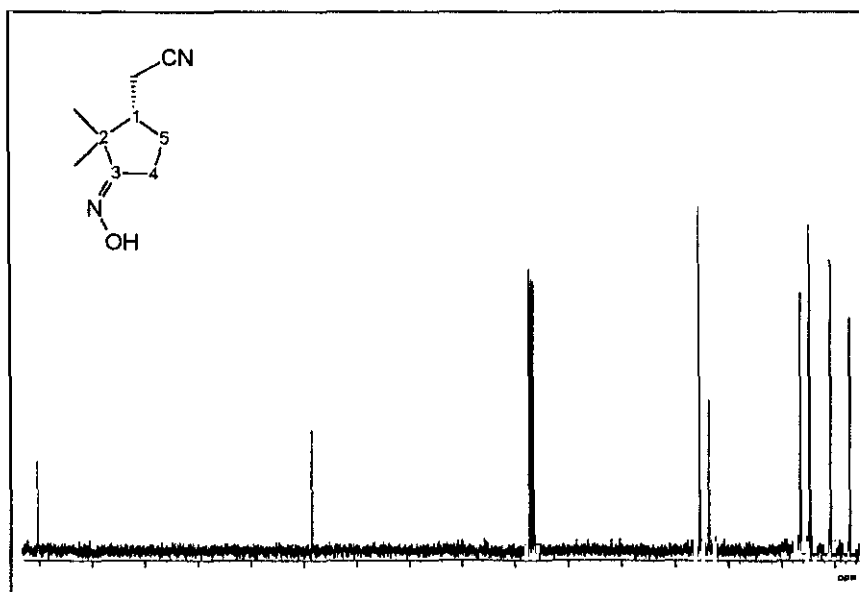
¹H-RMN (300, CDCl₃) δ : 8,88 (sa), 2,40-2,16 (m), 2,06-1,82 (m), 1,68-1,50 (m), 1,34-1,28 (cuatro s) ppm.

(*E*)-¹³C-RMN (300-APT, CDCl₃) δ : 164,4 (C3), 123,2 (CN), 47,5 (C1), 35,9 (C4), 33,2 (C2), 30,1 (CCN), 26,7 (C5), 25,9 (Me), 25,7 (Me) ppm.

(*Z*)-¹³C-RMN (300-APT, CDCl₃) δ : 164,0 (C3), 123,2 (CN), 47,3 (C1), 36,0 (C2), 30,0 (CCN), 27,3 (C4), 26,7 (C5), 25,5 (Me), 25,5 (Me) ppm.

5.15.6 (E)-(1S)-2,2-Dimetil-3-hidroxiiminociclopentanoacetonitrilo ((E)-236d).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.15., se hacen reaccionar 1,00 g (5,1 mmol) de (1R)-N-(7,7-dimetil-2-oxo-1-norbornil)acetamida (**216d**). Se obtienen 0,81 g de (E)-(1S)-2,2-dimetil-3-hidroxiiminociclopentanoacetonitrilo ((E)-**236d**), Rto. 96 %. $[\alpha]_D^{20} +14,6$ (c=3,10, MeOH).



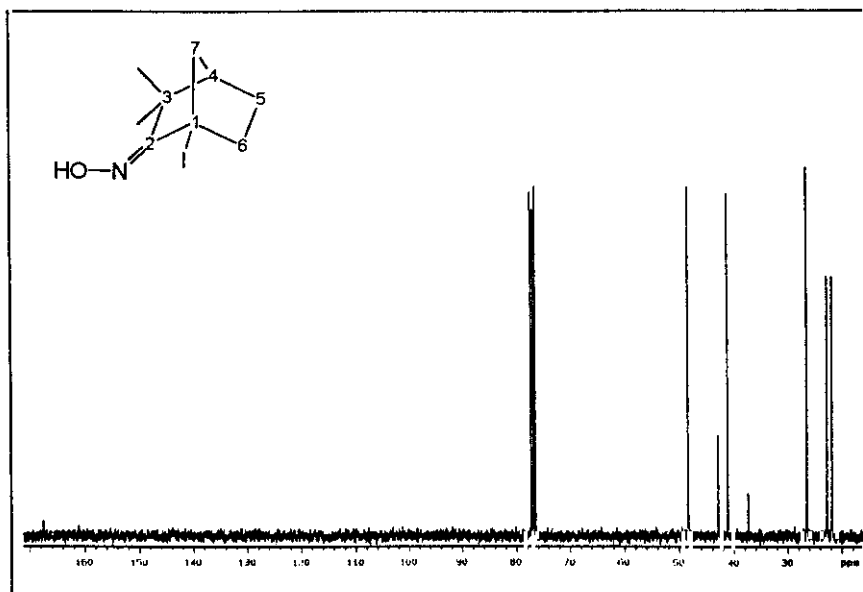
IR (KBr) ν : 3270 (f), 2970 (f), 2250 (d), 1710 (m), 1460 (m), 1420 (m), 1390 (m), 1370 (m), 950 (f), 760 (f) cm^{-1} .

^1H -RMN (300, CDCl_3) δ : 8,48 (sa, 1H), 2,76-2,62 (m, 1H), 2,54-2,38 (m, 1H), 2,28-1,98 (m, 4H), 1,66-1,50 (m, 1H), 1,22 (s, 3H), 0,98 (s, 3H) ppm.

^{13}C -RMN (300, CDCl_3) δ : 170,3 (C3), 118,6 (CN), 45,5 (C1), 43,8 (C2), 26,5 (C4), 24,8 (Me), 24,7 (CH_2CN), 20,8 (Me), 17,2 (C5) ppm.

5.15.7. (E)-(1R)-3,3-Dimetil-1-yodo-2-norbornanoxima ((E)-234c).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.15., se hacen reaccionar 1,00 g (3,8 mmol) de (1R)-3,3-dimetil-1-yodo-2-norbornanona (**217c**). Se obtienen 1,00 g de (E)-(1R)-3,3-dimetil-1-yodo-2-norbornanoxima ((E)-**234c**), Rto. 94 %. P.f.: 193,5-195,9°C. $[\alpha]_D^{20}$ -87,1 (c=0,85, MeOH).



IR (KBr) ν : 3290 (m), 2990 (m), 2920 (m), 1470 (m), 1450 (m), 1205 (m), 980 (m), 960 (f), 950 (m), 800 (f) cm^{-1} .

¹H-RMN (300, CDCl_3) δ : 8,63 (sa, 1H), 2,33 (dc, 10,2 Hz, 1,9 Hz, 1H), 2,23 (td, 12,6 Hz, 3,9 Hz, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,95 (dd, 10,2 Hz, 1,5 Hz, 1H), 1,87-1,61 (m, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,33 (s, 3H) ppm.

¹³C-RMN (300, CDCl_3) δ : 167,2 (C2), 48,5 (C4), 48,4 (C7), 42,9 (C3), 41,1 (C6), 37,4 (C1), 26,4 (C5), 22,7 (Me), 21,8 (Me) ppm.

EM m/e (%B): 279 (M^+ , 2), 262 (4), 237 (11), 236 (17), 152 (72), 126 (11), 107 (14), 93 (19), 92 (21), 91 (18), 79 (18), 77 (15), 69 (31), 66 (21), 65 (24), 55 (19), 53 (20), 43 (40), 42 (14), 41 (100).

Análisis Cristalográfico por Rayos-X:

Un cristal de $C_9H_{14}INO$ en forma de aguja, blanco y transparente, con una dimensión aproximada de 0,1 x 0,1 x 0,5 mm fué montado sobre una varilla de cristal para su uso en todos los experimentos de Rayos-X realizados. Para el refinado se utilizaron los parámetros reticulares correspondientes al *Sistema Monoclínico* (grupo espacial $P2_1$), usando 25 reflexiones en el rango $\Theta = 14,5 - 23,5^\circ$. La recogida de datos se ha efectuado *barriendo* en el parámetro ω (ω -scan) entre $\Theta = 5$ y 65° dando lugar a 2528 valores de intensidad. Durante la recogida de datos se comprobó que no existía pérdida de intensidad de las reflexiones, realizando controles cada hora.

La elucidación estructural ha sido llevada a cabo mediante el uso de métodos directos¹⁴⁴ e indirectos¹⁴⁵. El refinado del modelo estructural, incluyendo todos los átomos excepto los de hidrógeno y utilizando parámetros de temperatura isotrópicos, dió lugar a la obtención de un primer valor de $R = 0,175$; una vez realizado este refinado, se efectuaron correcciones empíricas de la absorción con el programa DIFABS¹⁴⁶, utilizando 2343 datos con $I \geq 3\sigma(I)$, lo que condujo a un nuevo valor de $R = 0,117$. Realizado este ajuste, se asignaron los parámetros de temperatura anisotrópicos para todos los átomos, obteniéndose un valor de $R = 0,0058$. Refinado el *coeficiente de extinción*¹⁴⁷ y teniendo calculados los átomos de hidrógeno, se obtuvo un valor final para R de 0,0056. Los datos obtenidos se encuentran expuestos a continuación (tablas 4, 5 y 6).

Tabla 4: Constantes y parámetros reticulares de la determinación estructural de $C_{18}H_{28}I_2N_2O_2$

Fórmula		$C_{18}H_{28}I_2N_2O_2$
Peso molecular		558,24
Tamaño del cristal		0,1 x 0,1 x 0,50
Sistema cristalino		monoclínico
Grupo espacial		P2 ₁
Constantes reticulares (pm o °)	a	628,3 (2)
	b	1070,0 (2)
	c	1565,5 (2)
	β	91,09 (2)
Volumen (10^6 pm ³)	V	1056,1
Temperatura (°C)		20
Unidades moleculares	Z	2
F (000)		544
Densidad (g.cm ⁻³)	ρ_x	1,755
Radiación		CuK $_{\alpha}$
Coefficiente de absorción (cm ⁻¹)	μ	37,5
Tipo de barrido		ω -scan
Rango de la recolección (°)	Θ	5-65
Rango de la recolección (h,k,l)		-7,7; -2,12; -18,18
n°. de reflexiones medidas		2528
n°. de reflexiones con $I \geq 3\sigma(I)$		2328
n°. de parámetros		217
Coefficiente de extinción		3,0087. ⁻⁸
Valores de R	R	0,0055
	R _w	0,061

Tabla 5: Distancias de enlace (en Angstroms).

Átomo 1	Átomo 2	Distancia	Átomo 1	Átomo 2	Distancia
I1	C1	2,12 (1)	I2	C11	2,10 (2)
O1	N1	1,43 (2)	O11	N11	1,44 (2)
N1	C6	1,29 (2)	N11	C16	1,25 (2)
C1	C2	1,56 (2)	C1	C5	1,48 (2)
C1	C6	1,46 (2)	C2	C3	1,56 (3)
C3	C4	1,56 (2)	C4	C5	1,55 (2)
C4	C7	1,56 (2)	C6	C7	1,51 (3)
C7	C8	1,55 (2)	C7	C9	1,54 (3)
C11	C12	1,55 (3)	C11	C15	1,55 (2)
C11	C16	1,54 (2)	C12	C13	1,51 (3)
C13	C14	1,54 (3)	C14	C15	1,50 (3)
C14	C17	1,54 (2)	C16	C17	1,54 (3)
C17	C18	1,52 (3)	C17	C19	1,58 (3)

Los números entre paréntesis indican las desviaciones estandar estimadas en la cifra menos significativa.

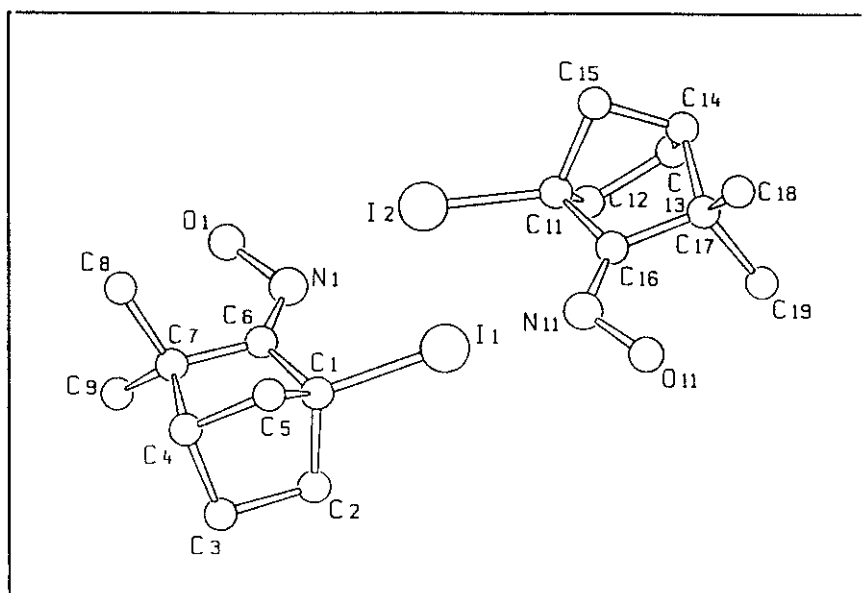


Diagrama ORTEP de 234c

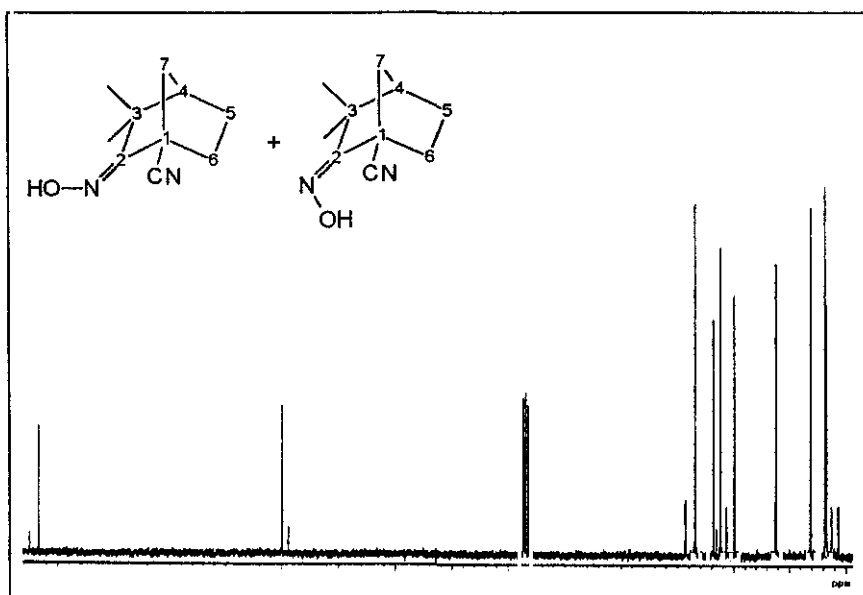
Tabla 6: Ángulos de Enlace (en grados).

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Ángulo	Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Ángulo
O1	N1	C6	113 (1)	O11	N11	C16	113 (1)
I1	C1	C2	111 (2)	I1	C1	C5	117 (2)
I1	C1	C6	112,4 (9)	C2	C1	C5	103 (1)
C2	C1	C6	109 (1)	C5	C1	C6	103 (1)
C1	C2	C3	101 (1)	C2	C3	C4	103 (1)
C3	C4	C5	100 (1)	C3	C4	C7	110 (1)
C5	C4	C7	102 (1)	C1	C5	C4	94 (1)
N1	C6	C1	123 (1)	C1	C6	C7	106 (1)
C4	C7	C6	101 (1)	C4	C7	C8	109 (1)
C4	C7	C9	115 (1)	C6	C7	C8	114 (1)
C8	C7	C9	106 (1)	I2	C11	C12	112 (1)
I2	C11	C16	118 (1)	I2	C11	C15	118 (1)
C12	C11	C15	100 (1)	C12	C11	C16	110 (1)
C15	C11	C16	97 (1)	C11	C12	C13	104 (1)
C12	C13	C14	103 (1)	C13	C14	C15	101 (2)
C13	C14	C17	110 (1)	C15	C14	C17	105 (1)
C11	C15	C14	95 (1)	N11	C16	C11	121(1)
N11	C16	C17	131 (1)	C11	C16	C17	107 (1)
C14	C17	C16	99 (1)	C14	C17	C18	112 (1)
C14	C17	C19	118 (2)	C16	C17	C18	111 (1)
C16	C17	C19	110 (1)	C18	C17	C19	107 (2)

Los números entre paréntesis indican las desviaciones estandar estimadas en la cifra menos significativa.

5.15.8. (E/Z)-(1R)-3,3-Dimetil-2-hidroxiimino-1-norbornanocarbonitrilo ((E/Z)-235c).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.15., se hacen reaccionar 1,00 g (6,1 mmol) de (1R)-3,3-dimetil-2-oxo-1-norbornanocarbonitrilo (**213c**). Se obtienen 0,71 g de una mezcla formada por un 83 % de (Z)-(1R)-3,3-dimetil-2-hidroxiimino-1-norbornanocarbonitrilo ((Z)-235c) y un 17 % de (E)-(1R)-3,3-dimetil-2-hidroxiimino-1-norbornanocarbonitrilo ((E)-235c), Rto. 65 %.



IR (CHCl₃) ν : 3570 (d), 3260 (m), 2970 (f), 2240 (m), 1470 (m), 1390 (m), 1370 (m), 975 (m), 955 (m) cm⁻¹.

¹H-RMN (300, CDCl₃) δ : 9,34 (sa, Z-OH), 8,79 (sa, E-OH), 2,27-1,54 (m), 1,27 (s, E-Me), 1,26 (s, E-Me), 1,15 (s, Z-Me), 1,10 (s, Z-Me) ppm.

(E)-¹³C-RMN (300, CDCl₃) δ : 164,9 (C2), 118,8 (CN), 48,6 (C4), 46,9 (C1), 43,1 (C3), 41,3 (C7), 32,6 (C6), 23,5 (C5), 22,5 (Me), 21,3 (Me) ppm.

(Z)-¹³C-RMN (300, CDCl₃) δ: 163,4 (C2), 119,9 (CN), 46,9 (C4), 43,6 (C1), 42,4 (C7), 39,9 (C3), 32,3 (C6), 26,2 (Me), 23,7 (Me), 23,4 (C5) ppm.

5.16. REACCION DE 2-NORBORNANOXIMAS CON ANHIDRIDO TRÍFLICO: FRAGMENTACIÓN DE BECKMANN DE 2-NORBORNANOXIMAS. MÉTODO GENERAL.

Sobre una disolución, enfriada a 0°C, de 5,0 mmol de la correspondiente 2-norbornanoxima y 7,0 mmol de piridina en 10 ml de cloruro de metileno anhidro, se adicionan lentamente y con agitación 6,0 mmol de anhídrido triflico, disueltos en 5 ml de cloruro de metileno anhidro. Se deja que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente, manteniéndose la agitación durante 24 horas. El progreso de la reacción se controla por cromatografía de gases.

Finalizada la reacción, se hidroliza con 25 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico, extrayéndose con cloruro de metileno (5x10 ml).

El extracto orgánico se lava con ácido clorhídrico al 10% (2x25ml) para eliminar la base, con disolución saturada de bicarbonato sódico (1x25 ml) y finalmente con disolución saturada de cloruro sódico (2x25 ml) hasta pH neutro, secándose sobre sulfato magnésico anhidro.

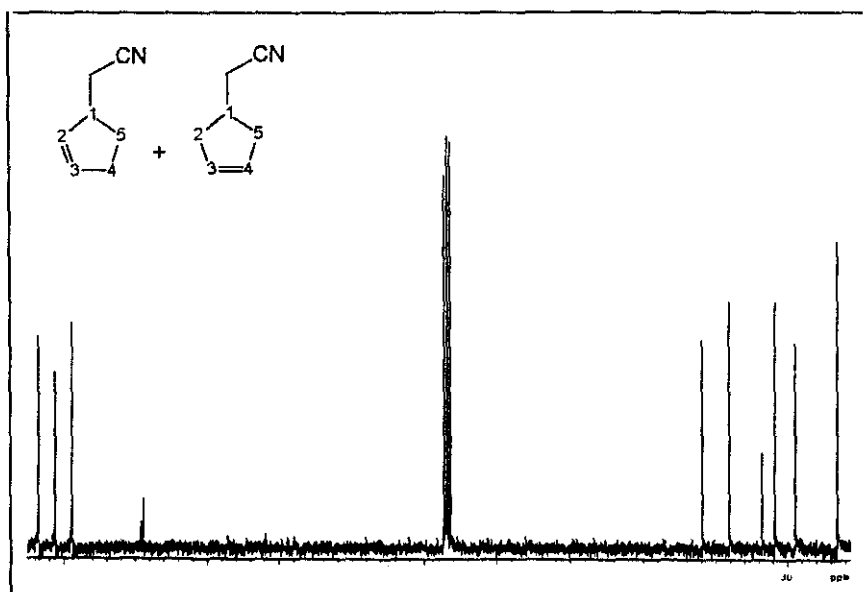
Eliminado el disolvente a presión reducida, se obtiene una mezcla constituida por los correspondientes productos de transposición. La purificación de esta mezcla se realiza mediante cromatografía de elución, utilizando gel de sílice como soporte y cloruro de metileno como eluyente.

5.16.1. (±)-2-Ciclopentenoacetonitrilo (241) y (±)-3-ciclopentenoacetonitrilo (242).

5.16.1.b.

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.16., se hacen reaccionar 3,00 g (24,0 mmol) de (*E*)-(\pm)-2-norbornanoxima ((*E*)-232a). Se obtienen 1,35 g de una mezcla formada por un 14 % de (\pm)-2-ciclopentenoacetonitrilo^{41b,50,148} (241), un 28 % de (\pm)-3-ciclopentenoacetonitrilo^{41b,50,148} (242) y un 58 % de (\pm)-2-aza-2-trifilil-3-biciclo[3.2.1]octanona (243); Rto. 29 %.

(\pm)-2-Ciclopentenoacetonitrilo (241) y (\pm)-3-ciclopentenoacetonitrilo (242).



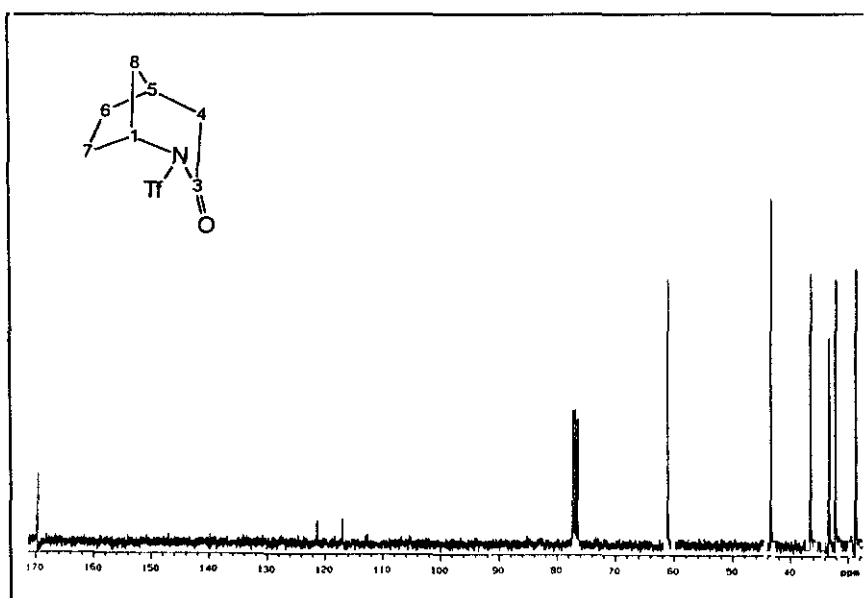
IR (CHCl₃) ν : 3060 (m), 2940 (f), 2860 (m), 2260 (m), 1620 (d), 1430 (m) cm⁻¹.

¹H-RMN (300, CDCl₃) δ : 5,89 (m, CH-CH=CH-CH₂), 5,86-5,64 (m, CH-CH=CH-CH₂ y CH₂-CH=CH-CH₂), 3,10-2,97 (m), 2,68-2,54 (m), 2,54-2,27 (m), 2,28 (d, 7,9 Hz), 2,25-2,07 (m), 1,66-1,52 (m) ppm.

241- ^{13}C -RMN (300, CDCl_3) δ : 133,5 (C2), 128,9 (C3), 119,0 (CN), 41,9 (C1), 31,8(C4), 29,0 (C5), 23,1 (CH_2CN) ppm.

242- ^{13}C -RMN (300, CDCl_3) δ : 131,2 (C3 y C4), 119,2 (CN), 39,2 (C2 y C5), 33,6 (C1), 23,1 (CH_2CN) ppm.

2-Aza-2-trifilil-3-biciclo[3.2.1]octanona (243).



IR (CCl_4) ν : 2960 (m), 1745 (f), 1415 (f), 1380 (m), 1220 (mf), 1140 (f), 1090 (m), 1070 (m), 1060 (m), 910 (m) cm^{-1} .

^1H -RMN (300, CDCl_3) δ : 4,78 (m, 1H), 2,76 (ddd, 18,8 Hz, 5,1 Hz, 1,7 Hz, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,50 (dt, 18,8 Hz, 2,1 Hz, 1H), 2,10-1,60 (m, 6H) cm^{-1} .

^{13}C -RMN (300-APT, CDCl_3) δ : 169,7 (C3), 119,0 (c, 323,4 Hz, CF_3), 61,2 (C1), 43,5 (C4), 36,6 (C8), 33,3 (C5), 32,3 (C6), 28,8 (C7) ppm.

MS m/e (%B): 257 (M^+ , 3), 124 (6), 110 (75), 95 (18), 82 (21), 80 (22), 69 (83), 68 (100).

5.16.1.b.

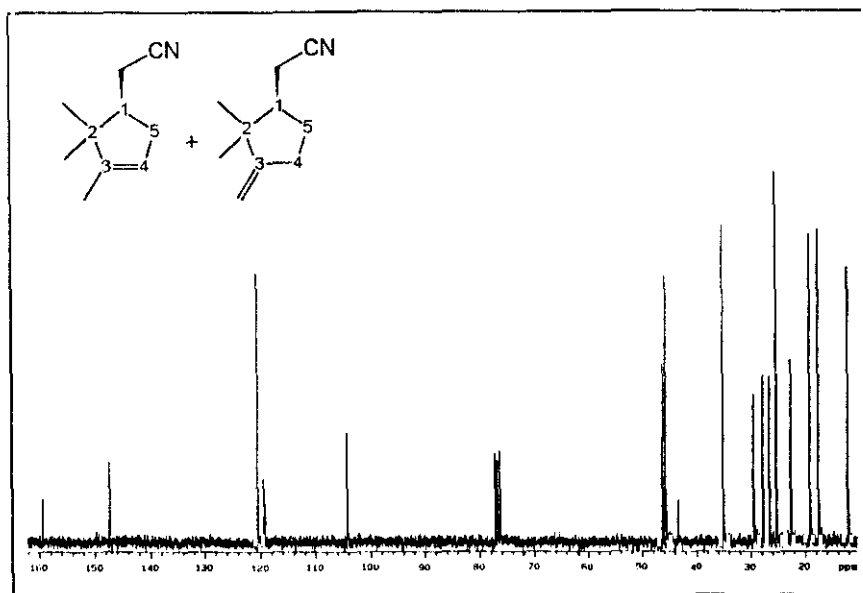
De forma análoga a 5.16.1.a. con la variante de utilizar 1,1,1-tricloroetano como disolvente y manteniendo la reacción a reflujo de éste durante 24 horas. En este caso, partiendo de 3,00 g (24,0 mmol) de (\pm) -(*E*)-2-norbornanoxima ((*E*)-232a), se obtienen 0,95 g de una mezcla constituida por un 21 % de (\pm) -2-ciclopentenoacetonitrilo (242) (ver 5.16.1.a.), un 59 % de (\pm) -3-ciclopentenoacetonitrilo (241) (ver apartado 5.16.1.a.) y un 20 % de 2-aza-2-trifil-3-biciclo[3.2.1]octanona (243) (ver apartado 5.16.1.a.); Rto. 29 %.

5.16.2. (1*R*)-2,2,3-Trimetil-3-ciclopentenoacetonitrilo (245) y (1*R*)-2,2-dimetil-3-metilenciclopentanoacetonitrilo (244).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.16., se hacen reaccionar 5,00 g (3,0 mmol) de (*E*)-(1*R*)-1,7,7-trimetil-2-norbornanoxima ((*E*)-48), oxima del alcanfor). Se obtienen 3,66 g de una mezcla formada por un 71 % de (1*R*)-2,2,3-trimetil-3-ciclopentenoacetonitrilo^{41b,50} (245) y un 29 % de (1*R*)-2,2-dimetil-3-metilenciclopentanoacetonitrilo^{41b,50} (244), Rto. 82 %.

IR (CCl_4) δ : 3060 (d), 3050 (m), 2970 (mf), 2260 (m), 1660 (m), 1470 (f), 1450 (f), 1430 (f), 1390 (m), 1380 (m), 1170 (f), 1010 (m), 895 (f) cm^{-1} .

¹H-RMN (300, $CDCl_3$) δ : 5,20 (m, $CH=C-Me$), 4,80 (t, 2,1 Hz, $=CH_2$), 4,78 (t, 2,4 Hz, $=CH_2$), 2,50-1,85 (m), 1,58 (c, 1,8 Hz, $Me-C=C$), 1,10 (s, 244-Me), 1,03 (s, 245-Me), 0,86 (s, 244-Me), 0,81 (s, 245-Me) ppm.



245- ^{13}C -RMN (300, CDCl_3) δ : 147,5 (C3), 120,7 (C4), 119,5 (CN), 46,5 (C2), 45,8 (C1), 35,2 (C5), 25,4 (CH_2CN), 19,2 (Me), 17,7 (Me), 12,3 (Me-C=C) ppm.

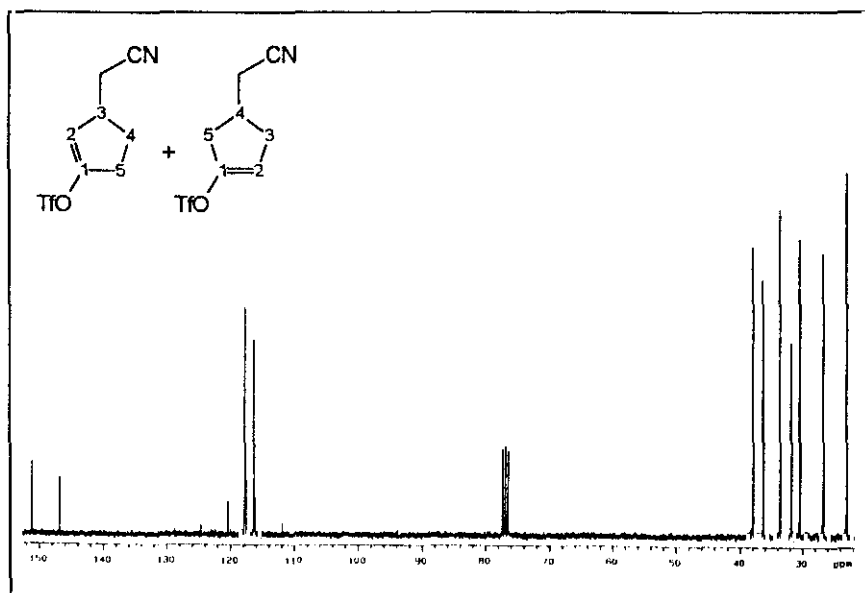
244- ^{13}C -RMN (300, CDCl_3) δ : 159,5 (C3), 119,3 (CN), 104,3 ($=\text{CH}_2$), 46,3 (C1), 43,6 (C2), 29,6 (C5), 27,9 y 26,7 (C4 y CH_2CN), 22,7 (Me), 17,6 (Me) ppm.

5.16.3. Triflato de (\pm)-3-cianometil-1-ciclopentenilo (247b) y triflato de (\pm)-4-cianometil-1-ciclopentenilo (248b).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.16., se hacen reaccionar 1,00 g (3,7 mmol) de triflato de (\pm)-2-hidroxiimino-1-norbornilo ((*E*)-233b). Se obtienen 0,89 g de una mezcla formada por un 50% de triflato de (\pm)-3-cianometil-1-ciclopentenilo (247b) y un 50% de triflato de 4-cianometil-1-ciclopentenilo (248b), Rto. 94 %.

IR (CCl_4) ν : 2920 (m), 2245 (d), 1660 (m), 1430 (f), 1250 (m),

1220 (mf), 1150 (f), 1130 (f), 910 (m), 615 (m) cm^{-1} .



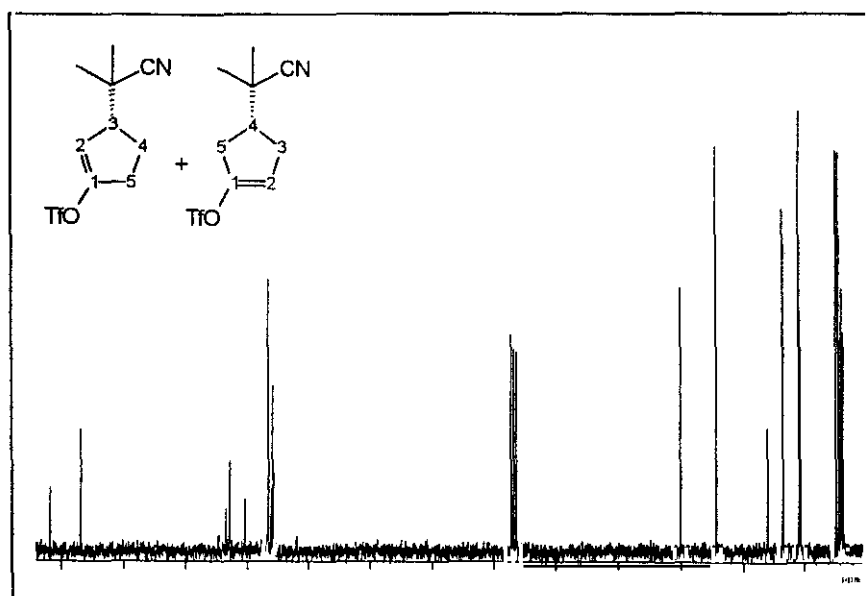
^1H -RMN (300, CDCl_3) δ : 5,58-5,56 (m), 3,16-3,02 (m), 2,88-2,50 (m), 2,42 (d, 6,6 Hz), 2,41 (d, 6,6 Hz), 2,38-2,10 (m), 1,80-1,68 (m) ppm.

247b- ^{13}C -RMN (300-APT, CDCl_3) δ : 151,3 (C1), 118,3 (c, 317,1 Hz CF_3), 117,8 (C2), 117,6 (CN), 38,0 (C3), 33,7 (C5), 26,8 (C4), 23,1 (CH_2CN) ppm.

248b- ^{13}C -RMN (300-APT, CDCl_3) δ : 146,9 (C1), 118,3 (c, 317,1 Hz, CF_3), 117,8 (CN), 116,4 (C2), 36,4 (C5), 31,8 (C4), 30,5 (C3), 23,0 (CH_2CN) ppm.

5.16.4. Triflato de (3*R*)-3-(1-ciano-1-metiletil)-1-ciclopentenilo (247 c) y triflato de (4*R*)-4-(1-ciano-1-metiletil)-1-ciclopentenilo (248c).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.16., se hacen reaccionar 1,00 g (3,3 mmol) de triflato de (*E*)-(1*R*)-3,3-dimetil-2-hidroxiimino-1-norbornilo ((*E*)-233c). Se obtienen 0,72 g de una mezcla formada por un 34% de triflato de (3*R*)-3-(1-ciano-1-metiletil)-1-ciclopentenilo (247c) y un 66% de triflato de (4*R*)-4-(1-ciano-1-metiletil)-1-ciclopentenilo (248c), Rto. 77 %.



IR (CCl₄) ν : 2990 (m), 2940 (m), 2240 (d), 1660 (m), 1430 (f), 1280 (f), 1220 (mf), 1150 (f), 1130 (f), 900 (f), 610 (f) cm⁻¹.

¹H-RMN (300, CDCl₃) δ : 5,75-5,65 (m), 3,20-2,94 (m), 2,84-2,24 (m), 2,10-1,96 (m), 1,43 (s), 1,42 (s), 1,41 (s) ppm.

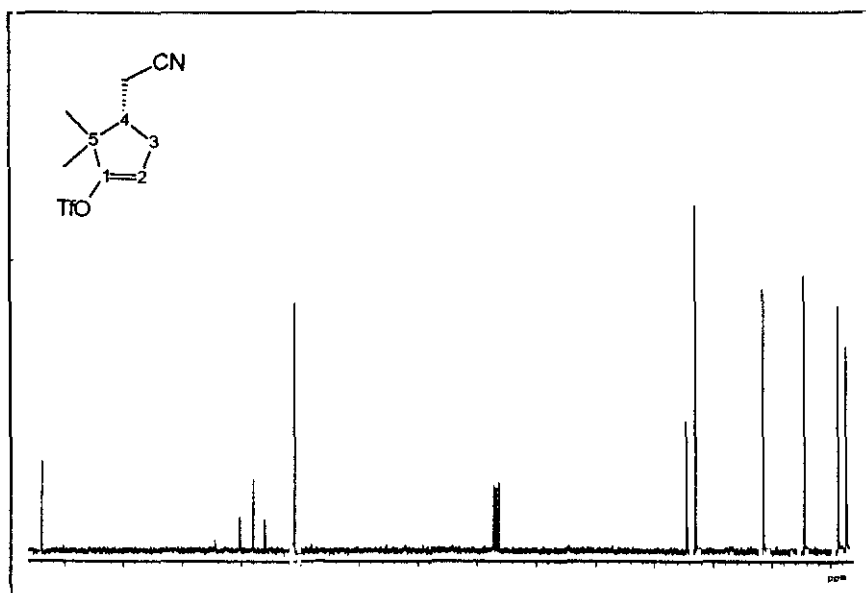
247c-¹³C-RMN (300-APT, CDCl₃) δ : 151,8 (C1), 123,5 (CN), 118,3 (c, 323,3 Hz, CF₃), 116,0 (C2), 50,1 (C3), 36,1 (CCN), 30,7 (C5), 24,0 (Me), 23,9 (Me), 23,6 (C4) ppm.

248c-¹³C-RMN (300-APT, CDCl₃) δ : 147,0 (C1), 122,9 (CN), 118,3 (c, 323,3 Hz, CF₃), 116,7 (C2), 44,5 (C4), 36,1 (CCN),

33,6 (C5), 30,9 (C3), 24,4(Me), 24,8 (Me) ppm.

5.16.5. Triflato de (4S)-4-cianometil-5,5-dimetil-1-ciclopentenilo (248d).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.16., se hacen reaccionar 1,00 g (3,3 mmol) de triflato de (*E*)-(1*R*)-7,7-dimetil-2-hidroxiimino-1-norbornilo ((*E*)-233c). Se obtienen 0,66 g de triflato de (4*S*)-4-cianometil-5,5-dimetil-1-ciclopentenilo (248d), Rto. 70 %. $[\alpha]_D^{20} +7,2$ ($c=0,76$, CH_2Cl_2).



IR (CCl_4) ν : 2980 (m), 2940 (m), 2250 (d), 1650 (m), 1425 (f), 1250 (f), 1220 (mf), 1145 (f), 1090 (m), 1070 (m), 875 (m) cm^{-1} .

^1H -RMN (300, CDCl_3) δ : 5,58 (s, 1H), 2,67 (ddd, 16,3 Hz, 7,5 Hz, 3,7 Hz, 1H), 2,55-2,30 (m, 3H), 2,17 (ddd, 16,3 Hz, 7,5 Hz, 2,5 Hz, 1H), 1,22 (s, 3H), 1,05 (s, 3H) ppm.

^{13}C -RMN (300, CDCl_3) δ : 154,0 (C1), 118,2 (c, 323,3 Hz, CF_3), 118,1 (CN), 111,1 (C2), 44,6 (C5), 43,1 (C4), 31,6 (C3), 24,5 (CH_2CN), 18,8 (Me), 17,4 (Me) ppm.

EM m/e (%B): 283 (13), 268 (20), 204 (8), 177 (12), 164 (19), 163 (33), 156 (9), 150 (16), 122 (10), 118 (21), 111 (16), 109 (15), 97 (11), 95 (33), 93 (18), 91 (51), 81 (31), 80 (11), 79 (29), 69 (100), 68 (16), 67 (37), 55 (73), 53 (40), 51 (10), 43 (26), 42 (21), 41 (71).

5.16.6. (1R)- α,α -Dimetil-3-yodo-2-ciclopentenoacetonitrilo (250) y (1R)- α,α -dimetil-3-yodo-3-ciclopentenoacetonitrilo (251).

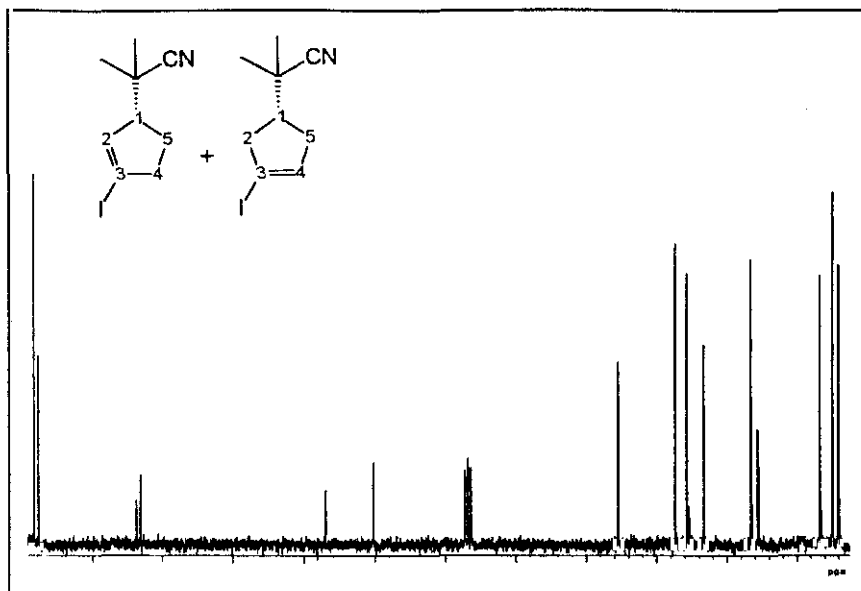
5.16.6.a.

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.16., se hacen reaccionar 3,00 g (10,7 mmol) de (*E*)-(1R)-3,3-dimetil-1-yodo-2-norbornanoxima((*E*)-234c). Se obtienen 2,88 g de una mezcla formada por un 27% de (1R)- α,α -dimetil-3-yodo-2-ciclopentenoacetonitrilo (250), un 48% de (1R)- α,α -dimetil-3-yodo-3-ciclopentenoacetonitrilo (251), y un 25 % de (1R)-2-aza-4,4-dimetil-2-trifilil-1-yodo-3-biciclo[3.2.1]octanona (252), $[\alpha]_D^{20}$ -136,0 (c=0,52, MeOH); Rto. 90 %.

(1R)- α,α -Dimetil-3-yodo-2-ciclopentenoacetonitrilo (250) y (1R)- α,α -dimetil-3-yodo-3-ciclopentenoacetonitrilo (251).

IR (CCl_4) ν : 3070 (d), 2980 (f), 2930 (f), 2880 (m), 2860 (m), 2240 (d), 1610 (m), 1470 (m), 1460 (m), 1395 (m), 1375 (m) cm^{-1} .

^1H -RMN (300, CDCl_3) δ : 6,10-6,05 (m), 2,85-1,75 (m), 1,32 (sa), 1,29 (s) ppm.



250- ^{13}C -RMN (300, CDCl_3) δ : 137,9 (C2), 123,8 (CN), 97,1 (C3), 55,5 (C1), 43,4 (C4), 35,3 (CCN), 26,8 (C5), 24,1 (Me), 24,0 (Me) ppm.

251- ^{13}C -RMN (300, CDCl_3) δ : 138,5 (C4), 123,2 (CN), 90,3 (C3), 47,4 (C1), 45,8 (C2), 36,6 (C5), 35,7 (CCN), 25,0 (Me), 24,9 (Me) ppm.

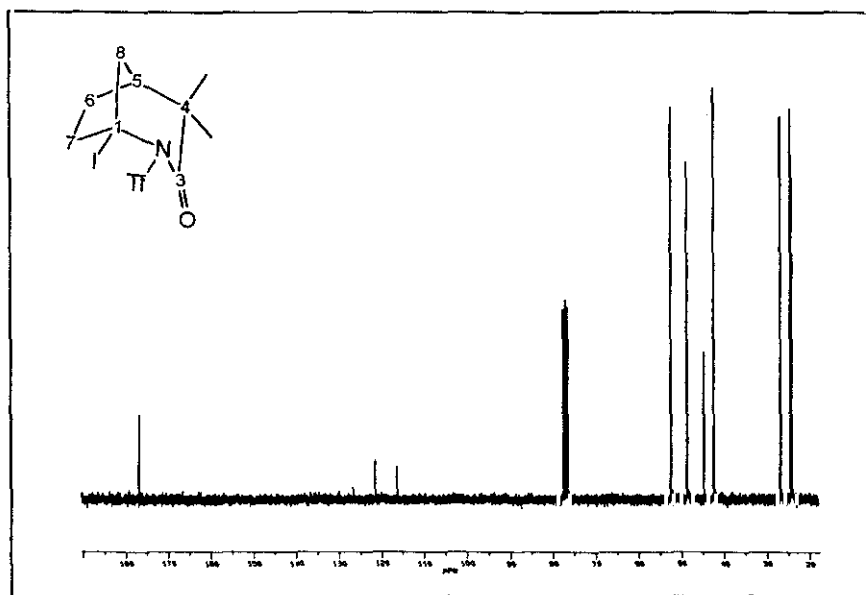
(1R)-2-Aza-4,4-dimetil-2-trifil-1-yodo-3-biciclo[3.2.1]octanona(252).

IR (CCl_4) ν : 2980 (d), 1750 (f), 1410 (mf), 1220 (f), 1130 (f), 1080 (f), 1040 (m) cm^{-1} .

^1H -RMN (250, CDCl_3) δ : 3,07 (m, 1H), 2,69 (dd, 13,3 Hz, 5,7 Hz, 1H), 2,52 (d, 13,3 Hz, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,13-1,77 (m, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,18 (s, 3H) ppm.

^{13}C -RMN (250-DEPT, CDCl_3) δ : 176,9 (C3), 119,2 (c, 316,5 Hz, CF_3), 52,5 (C8),

48,7 (C1), 48,7 (C4), 44,8 (C1), 42,5 (C5), 26,9 (Me),
24,6 (Me), 24,3 (C6) ppm.



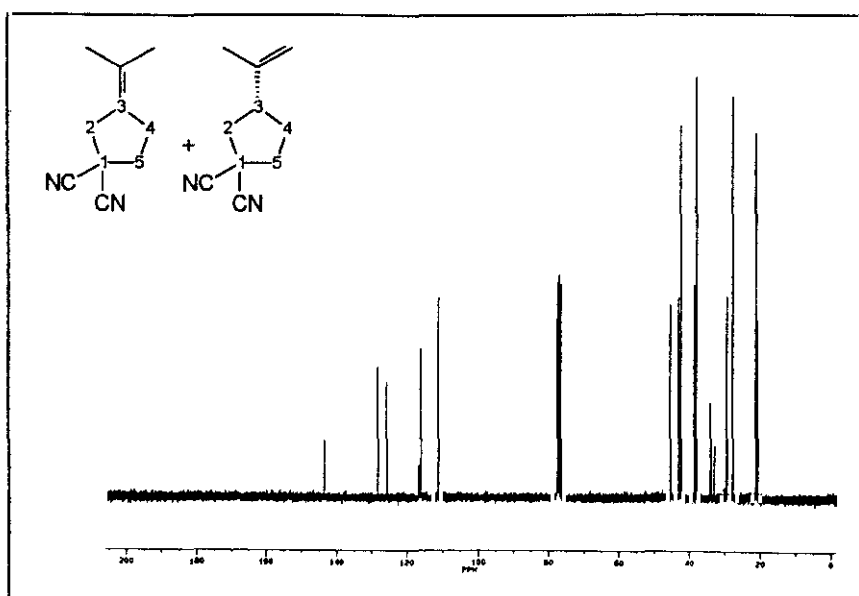
EM m/e (%B): 411 (M^+ , 1), 378 (1), 314 (4), 284 (26), 256 (100),
242 (13), 214 (76), 193 (41), 123 (11), 122 (11), 108
(12), 107 (40).

5.16.6.b.

De forma análoga a 5.16.6.a., pero con la variante de utilizar 1,1,1-tricloroetano como disolvente y manteniendo la reacción a reflujo de éste durante 24 horas. En este caso, partiendo de 3,00 g (10,7 mmol) de (*E*)-(1*R*)-3,3-dimetil-1-yodo-2-norbornano-xima ((*E*)-234c), se obtienen 2,12 g de una mezcla constituida por un 37 % de (1*R*)- α,α -dimetil-3-yodo-2-ciclopentenoacetonitrilo (**250**) (ver apartado 5.16.6.a.) y un 63 % de (1*R*)- α,α -dimetil-3-yodo-3-ciclopentenoacetonitrilo (**251**) (ver 5.16.6.a.), Rto. 76 %.

5.16.7. 3-Isopropilidén-1,1-ciclopentanodicarbonitrilo (255) y (3R)-3-isopropenil-1,1-ciclopentanodicarbonitrilo (256).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.16., se hacen reaccionar 2,00 g (11,2 mmol) de (*Z/E*)-(1*R*)-3,3-dimetil-2-hidroxiimino-1-norbornanodicarbonitrilo ((*Z/E*)-235c) ((*Z*)/(*E*) = 83/17). Se obtienen 0,88 g de una mezcla formada por un 72 % de 3-isopropilidén-1,1-ciclopentanodicarbonitrilo (255) y un 28 % de (3*R*)-3-isopropenil-1,1-dicarbonitrilo (256), Rto. 49 %.



IR (CCl₄) ν : 3080 (d), 2980 (f), 2920 (f), 2260 (m), 2650 (m), 2450 (m), 1445 (m), 1380 (m), 900 (m) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃) δ : 4,78 (sa), 4,74 (sa), 2,94 (sa), 2,82-1,70 (m), 1,69 (s, MeC=CH₂), 1,60 (Me₂C=C) ppm.

²⁵⁵-¹³C-RMN (250, CDCl₃) δ : 128,2 (C3), 125,7 (Me₂C=), 116,1 (CN), 116,1 (CN), 42,5 (C2), 38,0 (C5), 33,9 (C1), 27,8 (C4), 21,3 (Me), 21,2 (Me) ppm.

256-¹³C-RMN (250, CDCl₃) δ : 143,6 (MeC=CH₂), 116,8 (CN), 116,6 (CN), 111,3 (MeC=CH₂), 45,4 (C3), 43,1 (C2), 38,6 (C5), 32,9 (C1), 29,4 (C4), 20,7 (Me) ppm.

255-EM m/e (%B): 160 (M⁺, 32), 145 (19), 133 (12), 118 (47), 104 (7), 94 (21), 82 (23), 79 (32), 67 (100), 59 (66), 43 (39), 42 (63), 41 (73).

256-EM m/e (%B): 160 (M⁺, 32), 145 (10), 132 (11), 118 (39), 105 (15), 94 (31), 82 (22), 79 (20), 67 (100), 53 (19), 41 (17).

5.17. SOLVOLISIS DE TRIFLATOS DE 3-CIANOMETIL-1-CICLOPENTENILO: SÍNTESIS DE 3-OXOCICLOPENTANOACETONITRILOS.

Una mezcla formada por 3,0 mmol del correspondiente triflato de 3-cianometil-1-ciclopentenilo, 14,0 mmol de carbonato sódico y 15 ml de etanol, se calienta a reflujo del etanol durante 96 horas. El progreso de la reacción se controla por cromatografía de gases.

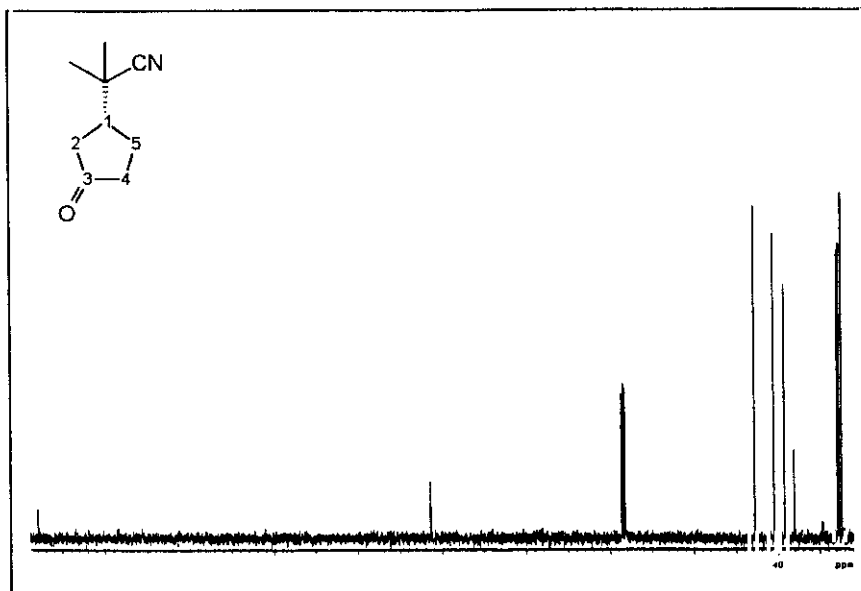
Finalizada la reacción se elimina el carbonato sódico por filtración.

Eliminado el disolvente a presión reducida, se obtiene el correspondiente 3-oxociclopentanoacetoniitrilo, que se purifica mediante cromatografía de elución, utilizando gel de sílice como soporte y cloruro de metileno como eluyente.

5.17.1. (1*R*)- α,α -Dimetil-3-oxociclopentanoacetoniitrilo (257c).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.17., se hacen reaccionar 1,00 g (3,5 mmol) de la mezcla formada por triflato de (3*R*)-3-(1-ciano-1-metiletil)-1-ciclopentenilo (247c) y (3*R*)-3-(1-ciano-1-metiletil)-1-ciclopentenilo (248c) (ver apartado 5.16.4.). Se obtienen 0,43 g de (1*R*)- α,α -dimetil-3-oxociclopentanoacetoniitrilo¹⁵²

(257c), Rto. 82 %. P.f.: 71,4-72,1°C. $[\alpha]_D^{20} +108,0$ (c=0,77, MeOH).



IR (CCl₄) ν : 2980 (f), 2970 (m), 2240 (d), 1755 (mf), 1475 (m), 1460 (m), 1410 (m), 1400 (m), 1375 (m), 1160 (f), 1135 (m) cm⁻¹.

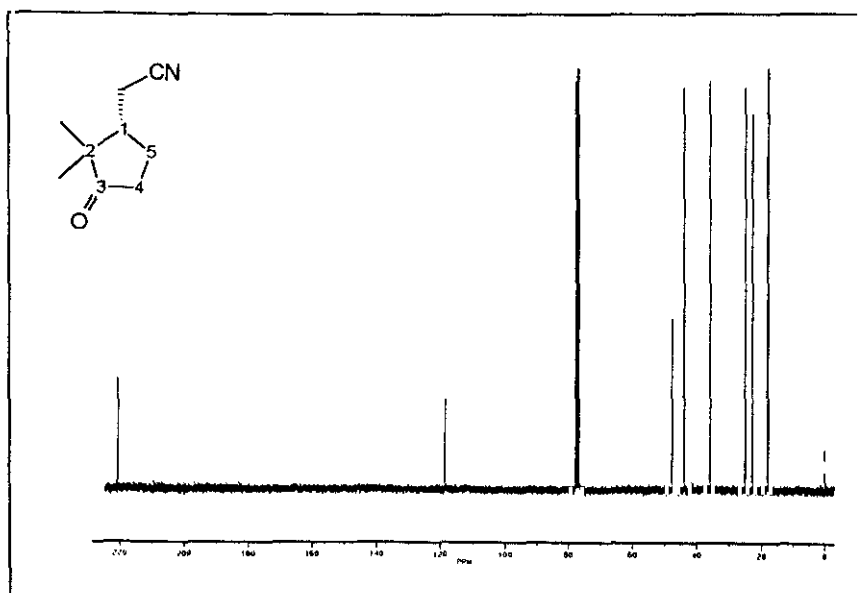
¹H-RMN (250, CDCl₃) δ : 2,50-2,30 (m, 2H), 2,28-2,04 (m, 4H), 1,86-1,70 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,34 (s, 3H) ppm.

¹³C-RMN (250, CDCl₃) δ : 216,0 (C3), 122,8 (CN), 45,7 (C1), 41,0 (C2), 38,5 (C4), 36,2 (CCN), 25,8 (C5), 25,4 (Me), 24,7 (Me) ppm.

5.17.2. (1S)-2,2-Dimetil-3-oxociclopentanoacetoniitrilo (257d).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.17., se hacen reaccionar 1,00 g (3,5 mmol) de triflato de (4S)-4-cianometil-5,5-dimetil-1-ciclopentenilo (248d). Se obtienen 0,48 g de (1S)-2,2-dimetil-3-oxociclopentanoacetoniitrilo (257d), Rto. 91 %.

P.f.: 53,5-55,7°C. $[\alpha]_D^{20} +54,6$ (c=0,64, MeOH).



IR (CCl₄) ν : 2970 (m), 2260 (d), 1745 (mf), 1475 (m), 1465 (m), 1430 (m), 1415 (m), 1390 (m), 1370 (m), 1250 (m), 1220 (m), 1150 (m), 1100 (m) 1060 (m) cm⁻¹.

¹H-RMN (250, CDCl₃) δ : 2,56-2,16 (m, 6H), 1,66 (m, 1H), 1,14 (s, 3H), 0,91 (s, 3H) ppm.

¹³C-RMN (250, CDCl₃) δ : 220,4 (C3), 118,4 (CN), 47,4 (C2), 43,7 (C1), 35,7 (C4), 24,8 (C5), 22,7 (CH₂CN), 18,0 (Me), 17,7 (Me) ppm.

EM m/e (%B): 151 (M⁺, 53), 108 (15), 95 (18), 94 (27), 93 (19), 83 (15), 81 (11), 80 (19), 69 (73), 68 (74), 67 (26), 56 (16), 55 (100), 54 (14), 53 (26), 43 (14), 42 (30), 41 (77).

5.18. SÍNTESIS DE 1-AMINO-2-NORBORNANOLES. MÉTODO GENERAL.

Sobre una suspensión, enfriada a 0 °C, de 10,0 mmol de hidruro de litio y aluminio en 20 ml de éter etílico anhidro, se adicionan lentamente y con agitación 6,5 mmol de la correspondiente 1-amino-2-norbornanona, disueltos en 15 ml de éter etílico anhidro. Se deja que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente, manteniéndose la agitación durante 6 horas. El progreso de la reacción se controla por cromatografía de gases.

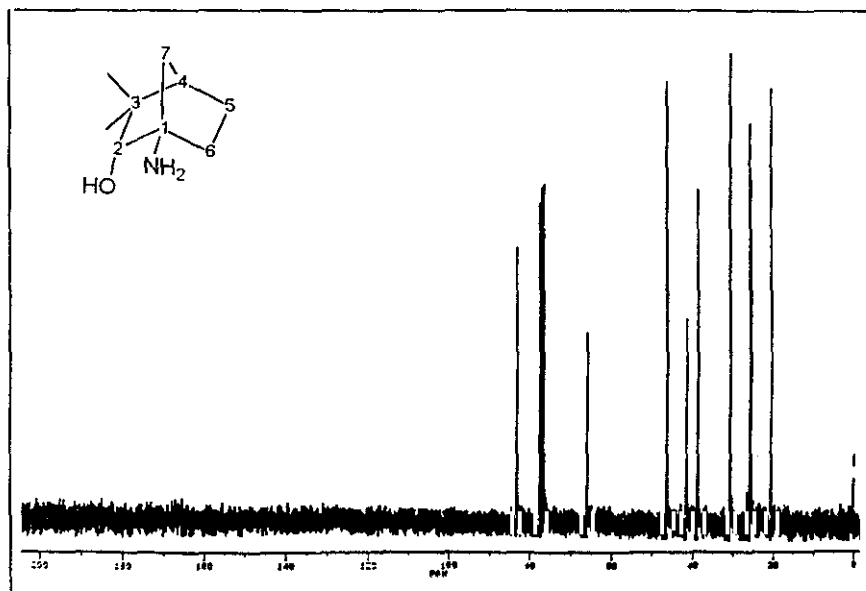
Finalizada la reacción, se hidroliza con 40 ml de disolución saturada de cloruro amónico, extrayéndose con eter etílico (5x20 ml). La fase orgánica se extrae con ácido clorhídrico al 10% (4x25 ml), lavándose con cloruro de metileno (2x25 ml). Seguidamente el extracto acuoso se trata con disolución acuosa de hidróxido sódico al 30% hasta pH básico, extrayéndose con cloruro de metileno (4x50 ml). Este último extracto orgánico se lava con disolución saturada de cloruro sódico (3x25 ml), secándose sobre hidróxido potásico.

Eliminando el disolvente a presión reducida se obtiene el correspondiente 1-amino-2-norbornanol puro.

5.18.1. (1*R*,2*R*)-1-Amino-3,3-dimetil-2-norbornanol (264c).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.18., se hacen reaccionar 1,00 g (6,5 mmol) de (1*R*)-1-amino-3,3-dimetil-2-norbornanona (219d). Se obtienen 0,68 g de (1*R*,2*R*)-1-amino-3,3-dimetil-2-norbornanol⁶⁰ (264c), Rto. 67 %. P.f.^{clorhidrato}: por encima de 200 °C con descomposición. $[\alpha]_D^{20}$ -12,1 (c=0,78, MeOH), (10,3 (c=5,07, EtOH) en lit.⁶⁰).

IR (CCl₄) ν : 3620 (d), 3560 (d), 3340 (m), 3260 (m), 2960 (f), 2860 (m), 1470 (m), 1380 (d), 1365 (d), 1110 (m), 1080 (m) cm⁻¹.



^1H -RMN (250, CDCl_3) δ : 3,39 (s, 1H), 2,78 (sa, 3H), 1,91-1,00 (m, 7H), 1,02 (s, 3H), 0,88 (s, 3H) ppm.

^{13}C -RMN (250, CDCl_3) δ : 83,2 (C2), 66,1 (C1), 46,4 (C4), 41,6 (C3), 38,8 (C7), 30,8 (C6), 25,9 (Me), 25,6 (C5), 20,6 (Me) ppm.

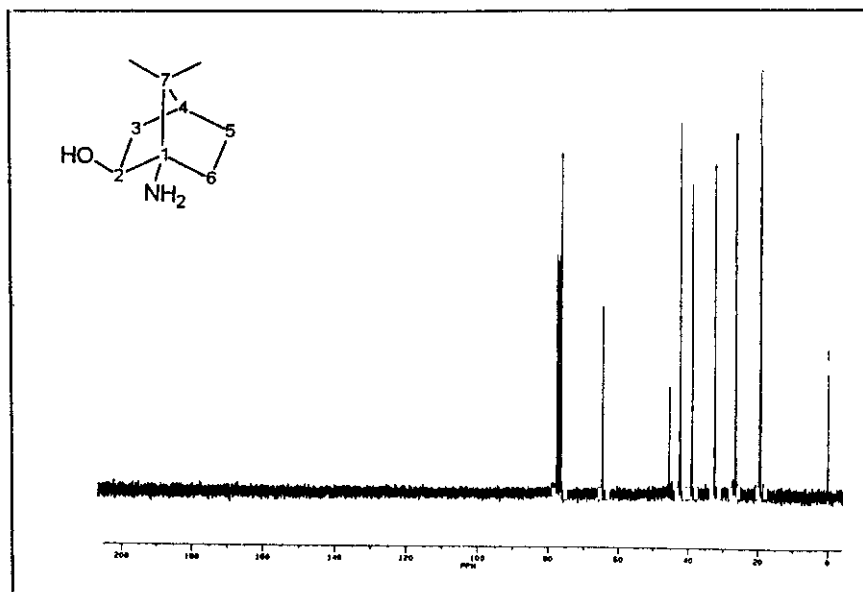
5.18.2. (1R,2S)-1-Amino-7,7-dimetil-2-norbornanol (265d).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.18., se hacen reaccionar 1,00 g (6,5 mmol) de (1R)-1-amino-7,7-dimetil-2-norbornanona (**219d**). Se obtienen 0,71 g de (1R,2R)-1-amino-3,3-dimetil-2-norbornanol^{73b} (**265d**), Rto. 70 %. P.f.^{clorhidrato}, por encima de 200°C con descomposición. $[\alpha]_D^{20} + 17,0$ ($c=0,84$, CH_2Cl_2), (16,2 en lit.^{73b}).

IR (CCl_4) ν : 3520 (d), 3360 (d), 3150 (d), 2920 (f), 1560 (m), 1480 (m), 1455 (m), 1390 (m), 1080 (f), 1060 (m), 960 (m) cm^{-1} .

^1H -RMN (250, CDCl_3) δ : 3,69 (m, 1H), 1,79-1,11 (m, 10H), 0,99 (s, 3H), 0,82 (s, 3H) cm^{-1} .

^{13}C -RMN (250, CDCl_3) δ : 76,3 (C2), 64,6 (C1), 45,5 (C7), 42,4 (C4), 38,9 (C3), 32,4 (C5), 26,5 (C6), 19,6 (Me), 19,2 (Me) ppm.



5.19. SÍNTESIS DE 1,2-NORBORNANODIOLES. MÉTODO GENERAL.

Sobre una suspensión, enfriada a 0°C , de 25,0 mmol de hidruro de litio y aluminio en 30 ml de éter etílico anhidro, se adicionan lentamente y con agitación, 10,0 mmol de la correspondiente 2-norbornanona (triflatos de 2-oxo-1-norbornilo o acetatos de 2-oxo-1-norbornilo), disueltos en 15 ml de éter etílico anhidro. Se deja que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente, manteniéndose la agitación durante 6 horas. El progreso de la reacción se controla por cromatografía de gases.

Finalizada la reacción, se hidroliza con 40 ml de disolución saturada de cloruro amónico, extrayéndose con éter etílico (5x20 ml).

El extracto orgánico se lava con disolución saturada de cloruro sódico (2x50 ml) hasta pH neutro, secándose sobre sulfato magnésico anhidro.

Eliminado el disolvente a presión reducida se obtiene el correspondiente 1,2-norbornanodiol.

Los 1,2-norbornanodiolos así obtenidos poseen una gran pureza, no obstante en algunos casos puede ser conveniente la purificación, que se realiza mediante cromatografía de elución, utilizando gel de sílice como soporte y n-pentano/éter etílico (95:5) como eluyente.

Para el (\pm)-1,2-norbornanodiol y debido a su alta solubilidad en agua, la extracción con éter etílico debe realizarse *en continuo* para asegurar un buen rendimiento en dicha extracción.

5.19.1 (\pm)-1,2-*exo/endo*-Norbornanodiol (*exo/endo*-266b).

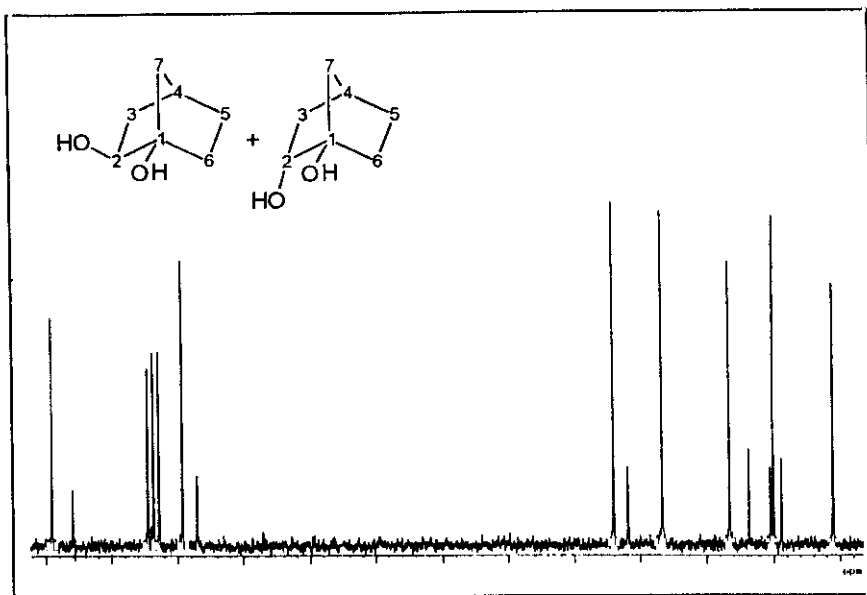
Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.19., se hacen reaccionar 2,00 g (7,7 mmol) de triflato de (\pm)-2-oxo-1-norbornilo (**215b**). Se obtienen 0,97 g de una mezcla formada por un 31 % de (\pm)-1,2-*exo*-norbornanodiol (*exo*-266b) y un 69 % de (\pm)-1,2-*endo*-norbornanodiol (*endo*-266b), Rto. 98 %.

IR (CCl₄) ν : 3600 (d), 3390 (m), 2960 (m), 2880 (m), 1140 (m), 1080 (m), 1050 (d) cm⁻¹.

¹H-RMN (300, CDCl₃) δ : 4,20 (sa), 4,02 (d, 8,5 Hz), 3,52 (d, 6,8 Hz), 2,17-1,06 (m) ppm.

exo-¹³C-RMN (250, CDCl₃) δ : 83,4 (C1), 74,0 (C2), 41,4 (C7), 38,8 (C3), 32,2 (C4), 30,6 (C6), 29,8 (C5) ppm.

endo-¹³C-RMN (250, CDCl₃) δ : 85,0 (C1), 75,1 (C2), 42,4 (C7), 38,8 (C3), 33,7 (C4), 30,4 (C6), 26,0 (C5) ppm.



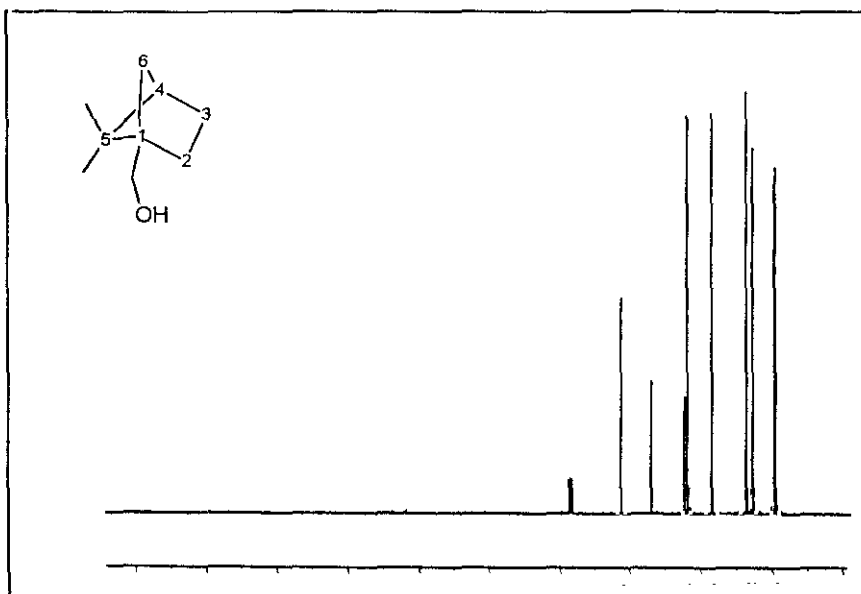
5.19.2 (1R)-5,5-Dimetil-1-biciclo[2.1.1]hexanometanol (267c).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.19., se hacen reaccionar 1,00 g (3,5 mmol) de triflato de (1R)-3,3-dimetil-2-oxo-1-norbornilo (215c). Se obtienen 0,43 g de (1R)-5,5-dimetil-1-biciclo[2.1.1]hexanometanol¹⁴⁹ (267c), Rto. 87%. $[\alpha]_D^{20} +5,3$ ($c=0,76$, MeOH).

IR (CCl₄) ν : 3620 (d), 3350 (m), 2960 (f), 1460 (m), 1390 (m), 1375 (m), 1270 (m), 1130 (m), 1035 (f), 1020 (f) cm⁻¹.

¹H-RMN (250, CDCl₃) δ : 3,38 (s, 2H), 1,90 (sa, 1H), 1,74 (sa, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,47-1,20 (m, 4H), 0,91 (s, 3H), 0,62 (d, 7,1 Hz, 1H), 0,52 (s, 3H) ppm.

¹³C-RMN (250, CDCl₃) δ : 62,6 (CH₂OH), 54,1 (C1), 44,7 (C5), 43,9 (C4), 37,0 (C6), 27,3 y 25,6 (C2 y C3), 19,5 (Me), 19,2 (Me) ppm.



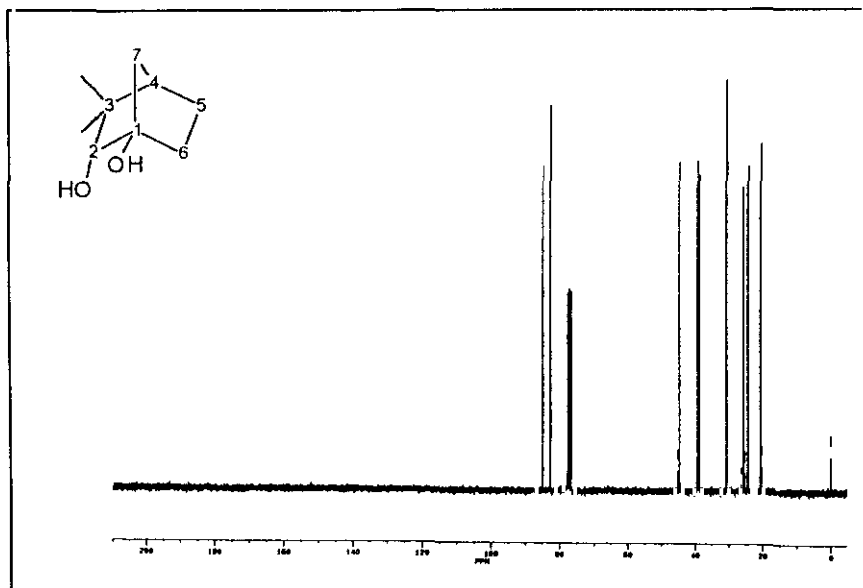
5.19.3. (1*R*,2*R*)-3,3-Dimetil-1,2-norbornanodiol (266c).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.19., se hacen reaccionar 2,00 g (10,2 mmol) de acetato de (1*R*)-3,3-dimetil-2-oxo-1-norbornilo (271c). Se obtienen 1,37 g de (1*R*,2*R*)-3,3-dimetil-1,2-norbornanodiol¹³¹ (266c), Rto. 86%. P.f.: 111,5-114,0°C (112,0-113,0°C en lit.¹³¹). $[\alpha]_D^{20}$ -8,7 ($c=1,51$, MeOH).

IR (CCl₄) ν : 3620 (d), 3400 (m), 2980 (f), 2890 (m), 1490 (m), 1390 (d), 1380 (d), 1320 (m), 1180 (m), 1160 (m), 1110 (f), 1090 (f) cm⁻¹.

¹H-RMN (300, CDCl₃) δ : 3,55 (d, 2,1 Hz, 1H), 2,38 (sa, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,76-1,52 (m, 4H), 1,46 (dd, 9,1 Hz, 1,5 Hz, 1H), 1,26 (m, 1H), 1,04 (s, 3H), 0,88 (s, 3H) ppm.

¹³C-RMN (300, CDCl₃) δ : 84,8 (C1), 82,7 (C2), 44,6 (C4), 39,2 (C7), 38,6 (C3), 30,5 (C6), 25,5 (C5), 24,4 (Me), 20,4 (Me) ppm.



5.19.4. (1*R*,2*S*)-7,7-Dimetil-1,2-norbornanodiol (266d).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.19., se hacen reaccionar 2,00 g (7,0 mmol) de triflato de (1*R*)-7,7-dimetil-2-oxo-1-norbornilo (215d). Se obtienen 0,97 g de (1*R*,2*S*)-7,7-dimetil-1,2-norbornanodiol (266d), Rto 89%. P.f.: 200°C, con descomposición. $[\alpha]_D^{20} + 15,0$ ($c=0,84$, MeOH).

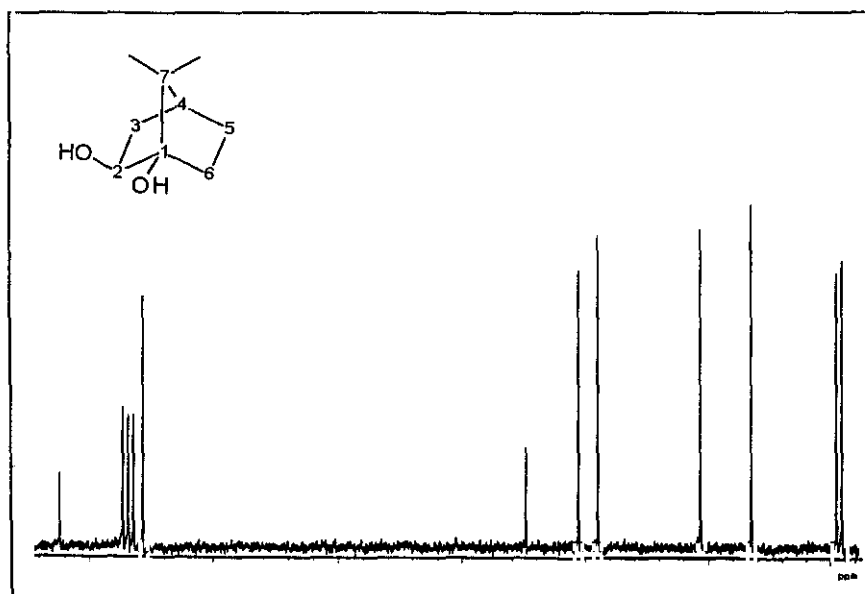
IR (CCl₄) ν : 3600 (d), 3420 (f), 2970 (f), 2900 (f), 1490 (m), 1465 (m), 1400 (m), 1385 (m), 1230 (f), 1190 (m), 1170 (f), 1130 (m), 1090 (f) cm⁻¹.

¹H-RMN (250, CDCl₃) δ : 3,68 (m, 1H), 2,87 (sa, 1H), 2,64 (sa, 1H), 1,84-1,75 (m, 4H), 1,63 (m, 1H), 1,18-1,13 (m, 2H), 1,02 (s, 3H), 0,92 (s, 3H) ppm.

¹³C-RMN (250, CDCl₃) δ : 82,4 (C1), 75,7 (C2), 44,9 (C7), 40,6 (C4), 39,0 (C3), 30,7 (C5), 26,6 (C6), 19,5 (Me), 19,1 (Me) ppm.

EM m/e (%B): 156 (M⁺, 42), 141 (14), 138 (6), 123 (43), 97 (95), 96

(13), 95 (54), 86 (28), 83 (36), 82 (14), 81 (13), 79 (12), 74 (22), 70 (23), 69 (38), 68 (13), 67 (37), 57 (10), 56 (10), 55 (61), 53 (16), 45 (10), 43 (87), 42 (16), 41 (100).



5.20. SÍNTESIS DE TRIFLATOS DE 2-HIDROXI-1-NORBORNILO.

Sobre una suspensión, enfriada a -15°C (-70°C para la obtención de triflato de (1*R*,2*S*)-3,3-dimetil-2-hidroxi-1-norbornilo), de 25,0 mmol de hidruro de litio y aluminio en 30 ml de éter etílico anhidro, se adicionan lentamente y con agitación 10,0 mmol del correspondiente triflato de 2-oxo-1-norbornilo, disueltos en 15 ml de éter etílico anhidro, manteniéndose la agitación durante 15 minutos. El progreso de la reacción se controla por cromatografía de gases.

Finalizada la reacción, se hidroliza con 40 ml de disolución saturada de cloruro amónico, extrayéndose con éter etílico (5x20 ml).

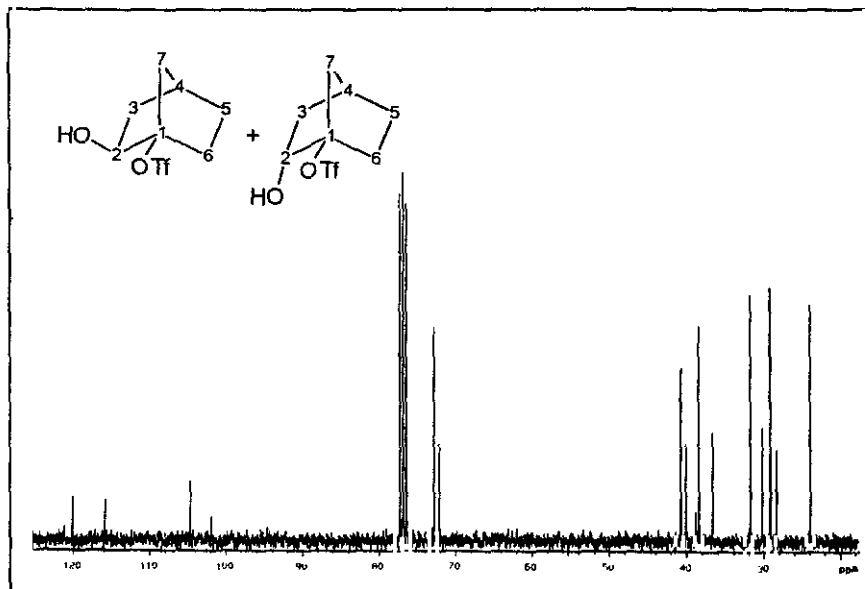
El extracto orgánico se lava con disolución saturada de cloruro sódico (2x50

ml) hasta pH neutro, secándose sobre sulfato magnésico anhidro.

Eliminado el disolvente a presión reducida se obtiene el correspondiente triflato de 2-hidroxi-1-norbornilo puro.

5.20.1. Triflato de (\pm)-2-*exo/endo*-hidroxi-1-norbornilo (*exo/endo*-274b).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.20., se hacen reaccionar 2,00 g (7,7 mmol) de triflato de (\pm)-1-norbornilo (215b). Se obtienen 1,75 g de una mezcla constituida por un 30% de triflato de (\pm)-2-*exo*-hidroxi-1-norbornilo (*exo*-274b) y un 71% de triflato de (\pm)-2-*endo*-hidroxi-1-norbornilo (*endo*-274b), Rto. 87 %.



IR (CCl_4) ν : 3560 (m), 3410 (m), 2960 (m), 2870 (m), 1410 (f), 1245 (f), 1210 (mf), 1145 (f), 1100 (m), 1030 (f), 1000 (m), 990 (f), 925 (f), 900 (f) cm^{-1} .

^1H -RMN (300, CDCl_3) δ : 2,88 (dd, 6,8 Hz, 2,0 Hz), 2,46 (sa), 2,32 (sa), 2,54-1,54 (m), 1,35 (m), 1,25 (dt, 18,0 Hz, 3,4 Hz) ppm.

exo- ^{13}C -RMN (300, CDCl_3) δ : 118,0 (c, 323,4 Hz, CF_3), 101,9 (C1), 72,2 (C2), 40,1 (C7), 36,7 (C3), 30,2 (C4), 29,2 (C6), 28,4 (C5) ppm.

endo- ^{13}C -RMN (300, CDCl_3) δ : 118,0 (c, 323,4 Hz, CF_3), 104,6 (C1), 72,8 (C2), 40,7 (C7), 38,4 (C3), 31,8 (C4), 29,1 (C6), 23,9 (C5) ppm.

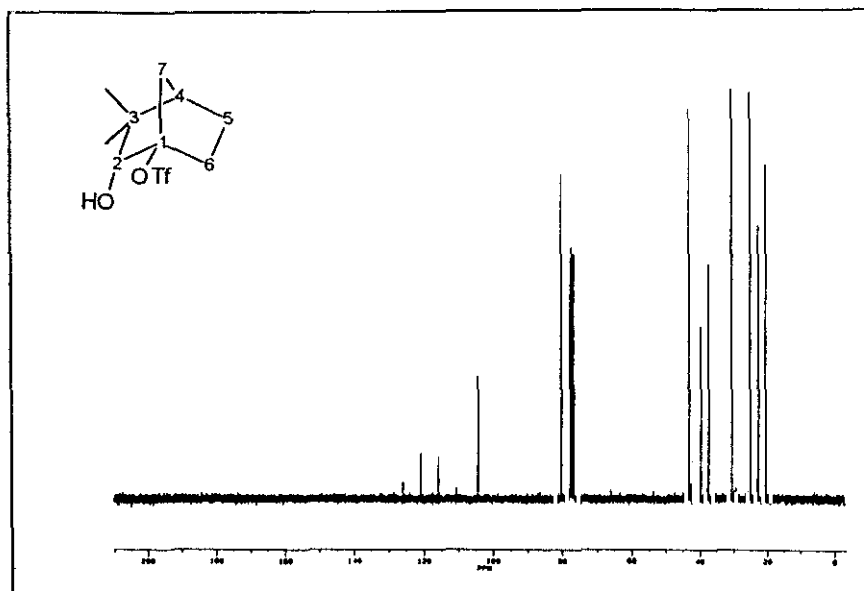
5.20.2. Triflato de (1*R*,2*R*)-3,3-dimetil-2-hidroxi-1-norbornilo (274-c).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.20., se hacen reaccionar 2,00 g (7,0 mmol) de triflato de (1*R*)-3,3-dimetil-2-oxo-1-norbornilo (215c). Se obtienen 1,83 g de triflato de (1*R*,2*R*)-3,3-dimetil-2-hidroxi-1-norbornilo (274c), Rto. 91 %. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -21,3 (c=0,74, MeOH).

IR (CCl_4) α : 3580 (d), 2940 (d), 2960 (m), 1420 (f), 1255 (f), 1220 (mf), 1155 (f), 1020 (m), 990 (f), 935 (f), 900 (f) cm^{-1} .

^1H -RMN (250, CDCl_3) δ : 3,76 (s, 1H), 2,43 (sa, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,02 (da, 9,6 Hz, 1H), 1,77 (d, 9,6 Hz, 1H), 1,65-1,50 (m, 4H), 0,95 (s, 3H), 0,72 (s, 3H) ppm.

^{13}C -RMN (250-DEPT, CDCl_3) δ : 118,2 (c, 314,5 Hz, CF_3), 104,3 (C1), 80,2 (C2), 43,1 (C4), 39,8 (C3), 37,4 (C7), 30,5 (Me), 25,0 (C6), 22,6 (C5), 20,4 (Me) ppm.



5.20.3. Triflato de (1*R*,2*S*)-7,7-dimetil-2-hidroxi-1-norbornilo (274d).

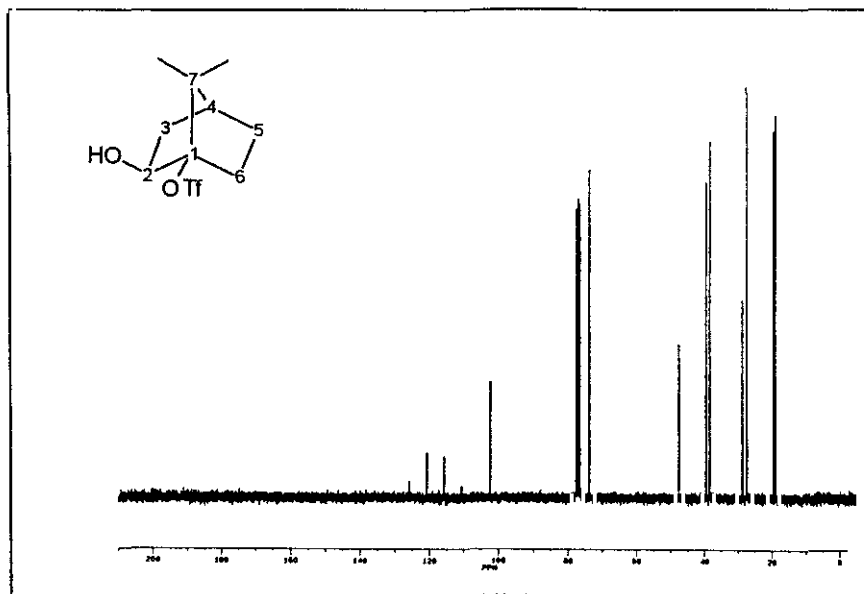
Siguiendo el método descrito en el apartado 5.20., se hacen reaccionar 2,00 g (7,0 mmol) de triflato de (1*R*)-7,7-dimetil-2-oxo-1-norbornilo (**215d**). Se obtienen 1,71 g de triflato de (1*R*,2*S*)-7,7-dimetil-2-hidroxi-1-norbornilo (**274d**), Rto. 85 %. $[\alpha]_D^{20} +33,7$ ($c=0,40$, MeOH).

IR (CCl₄) ν : 3620 (m), 2980 (m), 1420 (f), 1390 (f), 1240 (m), 1220 (f), 1150 (f), 1195 (m), 1070 (m), 1000 (m), 950 (m), 905 (f) cm⁻¹.

¹H-RMN (250, CDCl₃) δ : 4,22 (dt, 8,0 Hz, 4,0 Hz, 1H), 2,53 (d, 4,3 Hz, 1H), 2,12-1,89 (m, 4H), 1,81-1,73 (m, 2H), 1,31 (m, 1H), 1,19 (s, 3H), 1,02 (s, 3H) ppm.

¹³C-RMN (250-DEPT, CDCl₃) δ : 118,2 (c, 320,8 Hz, CF₃), 102,4 (C1), 73,8 (C2), 47,7 (C7), 39,6 (C3), 38,5 (C4), 28,8 (C5), 27,5 (C6),

19,6 (Me), 19,1 (Me) ppm.



EM m/e (%B): 270 ($M^+ - H_2O$, 2), 226 (3), 155 (5), 137 (32), 109 (32), 95 (68), 79 (12), 69 (78), 67 (44), 59 (36), 55 (52), 43 (68), 41 (100).

5.21. FRAGMENTACIÓN OXIDATIVA DE 1,2-NORBORNANODIOLES: SÍNTESIS DE 3-OXOCICLOPENTANOACETALDEHIDOS. MÉTODO GENERAL.

Sobre una disolución de 6,0 mmol de *meta*-periyodato sódico en 25 ml de agua, se adicionan lentamente y con agitación 4,5 mmol del correspondiente 1,2-norbornanodiol, disueltos en 25 ml de metanol. Se mantiene la mezcla de reacción agitando durante 24 horas. El progreso de la reacción se controla por cromatografía de gases.

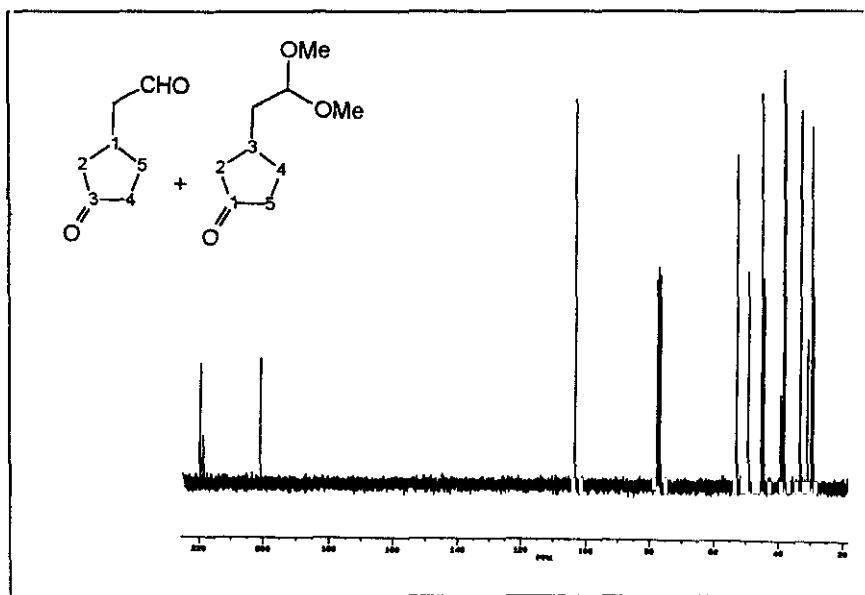
Finalizada la reacción, se diluye con 50 ml de agua, extrayéndose con éter etílico (4x25 ml). El extracto orgánico se seca sobre sulfato magnésico anhidro.

Eliminado el disolvente a presión reducida se obtiene el correspondiente 3-oxociclopentanoacetaldehído puro.

5.21.1. (±)-3-Oxociclopentanoacetaldehído (272b).

5.21.1.a.

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.21., se hacen reaccionar 0,50 g (3,9 mmol) de (±)-1,2-*exo/endo*-norbornanodiol ((*exo/endo*-266b)). Se obtienen 1,28 g de una mezcla constituida por un 86 % de (±)-3-oxociclopentanoacetaldehído (272b) y un 14 % de (±)-3-(2,2-dimetoxietil)ciclopentanona (273b), Rto. 94 %.



IR (CCl₄) ν : 2940 (m), 2840 (d), 1745 (mf), 1410 (m), 1160 (m), 1135 (f), 1085 (m), 1060 (m) cm⁻¹.

¹H-RMN (250, CDCl₃) δ : 9.80 (sa), 4.44 (t, 5.74, (MeO)₂CH), 3.34 (s, (MeO)₂), 2.60-2.14 (m), 1.90-1.73 (m), 1.58 (m) ppm.

272b- ^{13}C -RMN (250, CDCl_3) δ : Ver apartado 5.21.1.b.

273b- ^{13}C -RMN (250, CDCl_3) δ : 219,2 (C1), 102,9 ((MeO) $_2$ CH), 52,5 (dos MeO), 44,9 (C2), 38,1 ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2$), 37,9 (C5), 32,9 (C3), 29,4 (C6) ppm.

Los 1,28 g de la mezcla constituida por (\pm)-3-oxociclopentanoacetaldehído (**272b**) y (\pm)-3-(2,2-dimetoxietil)ciclopentanona (**273b**) (86/14), obtenida anteriormente, se agitan con ácido clorhídrico al 5 % (10 ml) durante 6 horas. El progreso de la hidrólisis se controla por cromatografía de gases.

Finalizada la reacción se hidroliza con disolución saturada de bicarbonato sódico hasta pH básico, extrayéndose con éter etílico (3x10 ml).

El extracto orgánico se lava con disolución saturada de cloruro sódico (2x5 ml) hasta pH neutro, secándose sobre sulfato magnésico anhidro.

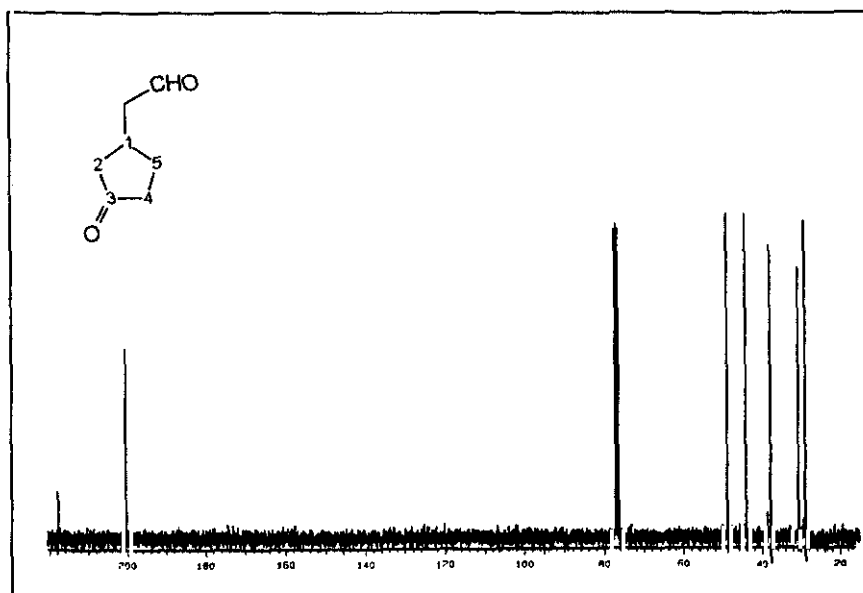
Eliminado el disolvente a presión reducida se obtienen 1,12 g de (\pm)-3-oxociclopentanoacetaldehído (**272b**) (ver apartado 5.21.b.), Rto. 93 %.

6.21.1.b.

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.21., con la variante de utilizar agua en vez de metanol, se hacen reaccionar 0,50 g (3,9 mmol) de (\pm)-1,2-*exo/endo*-norbornanodiol (*exo/endo*-**266b**). Se obtienen 0,46 g de 3-oxociclopentanoacetaldehído (**272b**), Rto. 93 %.

IR (CCl_4) ν : 2960 (m), 2920 (m), 2880 (m), 2840 (m), 2720 (m), 1745 (f), 1730 (f), 1410 (m), 1155 (m) cm^{-1} .

^1H -RMN (250, CDCl_3) δ : 9,80 (sa, 1H), 2,70-2,12 (m, 7H), 1,83 (dd, 16,6 Hz, 8,3 Hz, 1H), 1,58 (m, 1H) ppm.



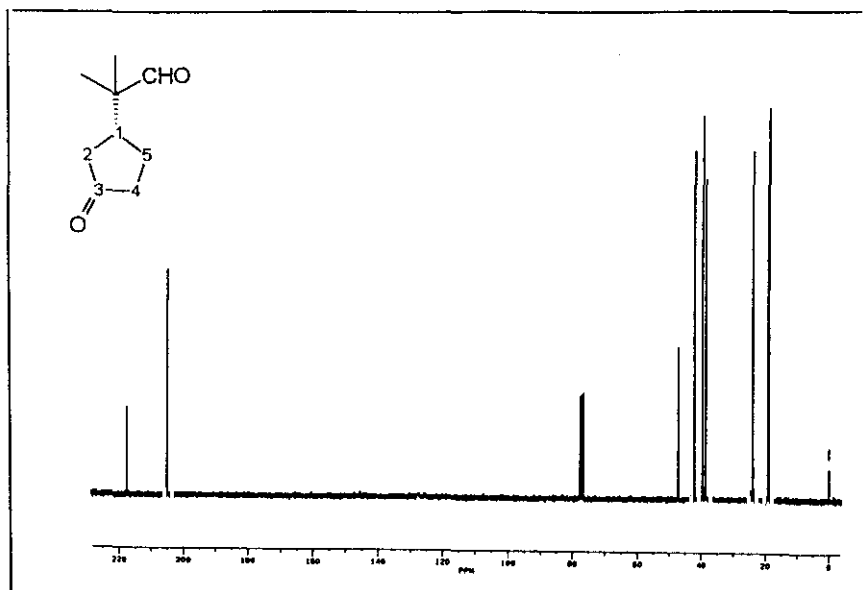
^{13}C -RMN (250, CDCl_3) δ : 218,1 (C1), 200,5 (COH), 49,0 (CH_2CHO), 44,2 (C2), 37,9 (C4), 30,7 (C1), 29,0 (C5) ppm.

EM m/e (%B): 126 (M^+ , 2), 98 (9), 97 (10), 83 (51), 82 (95), 70 (15), 69 (49), 67 (24), 56 (24), 55 (90), 54 (32), 53 (15), 44 (12), 43 (23), 42 (76), 41 (100).

5.21.2. (1R)- α,α -Dimetil-3-oxociclopentanoacetaldehido.

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.21., se hacen reaccionar 0,50 g (3,2 mmol) de (1R,2R)-3,3-dimetil-1,2-norbornanodiol (**266c**). Se obtienen 0,47 g de (1R)- α,α -dimetil-3-oxociclopentanoacetaldehido (**272c**), Rto. 96%. $[\alpha]_D^{20} +88,8$ ($c=1,50$, MeOH).

IR (CCl_4) ν : 2980 (m), 2940 (m), 2900 (m), 2810 (d), 2700 (d), 1750 (f), 1735 (f), 1470 (m), 1410 (m), 1380 (d), 1370 (m), 1165 (m) cm^{-1} .



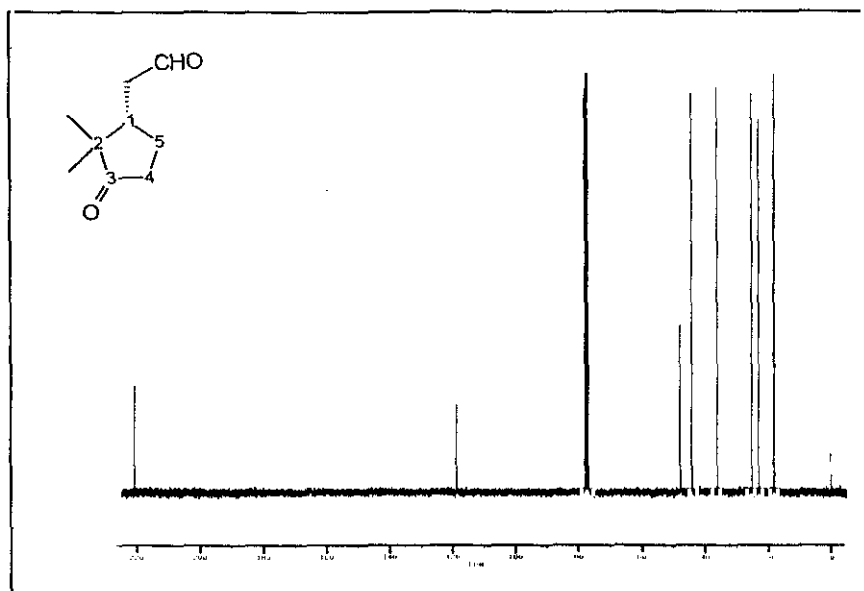
^1H -RMN (250, CDCl_3) δ : 9,53 (s, 1H), 2,50-1,50 (m, 7H), 1,12 (s, 3H), 1,10 (s, 3H) ppm.

^{13}C -RMN (250, CDCl_3) δ : 217,7 (C1), 205,2 (COH), 47,2 (CCHO), 42,1 (C2), 39,6 (C4), 38,8 (C1), 24,0 (C5), 19,2 (Me), 19,0 (Me) ppm.

EM m/e (%B): 154 (M^+ , 1), 111 (25), 110 (30), 83 (27), 70 (20), 69 (100), 67 (14), 59 (12), 56 (12), 55 (38), 53 (11), 43 (30), 42 (14), 41 (78), 40 (17).

5.21.3. (1S)-2,2-Dimetil-3-oxociclopentanoacetaldehido (272d).

Seguendo el método general descrito en el apartado 5.21., se hacen reaccionar 0,50 g (3,2 mmol) de (1R,2S)-7,7-dimetil-1,2-norbornanodiol (**266d**). Se obtienen 0,48 g de (1S)-2,2-dimetil-3-oxociclopentanoacetaldehido (**272d**), Rto. 97%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +43,1$ ($c=1,67$, MeOH).



IR (CCl₄) ν : 2960 (f), 2920 (m), 2860 (m), 2800 (m), 2700 (m), 1740 (f), 1725 (f), 1455 (m), 1405 (m), 1380 (m), 1360 (m), 1210 (m), 1200 (m), 1070 (m), 1050 (m) cm⁻¹.

¹H-RMN (250, CDCl₃) δ : 9,87 (s, 1H), 2,53 (dm, 11,6 Hz, 1H), 2,40-2,00 (m, 5H), 2,02 (m, 1H), 0,93 (s, 3H), 0,75 (s, 3H) ppm.

¹³C-RMN (250, CDCl₃) δ : 221,5 (C3), 200,9 (COH), 47,0 (CMe₂), 44,2 (C2), 40,9 (C1), 35,8 (C4), 24,9 (C5), 22,2 (Me), 18,0 (Me) ppm.

EM m/e (%B): 154 (2), 111 (27), 110 (34), 97 (8), 95 (7), 83 (26), 82 (7), 70 (20), 69 (100), 67 (13), 56 (13), 55 (40), 53 (12), 43 (31), 42 (14), 41 (83).

5.22. REACCIÓN DE TRIFLATOS DE 2-OXO-1-NORBORNILO CON REACTIVOS DE GRIGNARD: SÍNTESIS DE DERIVADOS DEL BICICLO-[2.1.1]HEXANO. MÉTODO GENERAL.

TIVOS DE GRIGNARD: SÍNTESIS DE DERIVADOS DEL BICICLO- [2.1.1]HEXANO. MÉTODO GENERAL.

Sobre una disolución, enfriada a 0°C, de 10,0 mmol del correspondiente triflato de 2-oxo-1-norbornilo en 15 ml de éter etílico anhidro, se adicionan lentamente y con agitación 30,0 ml de disolución 1 M del correspondiente organometálico en hexano. Se deja que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente, manteniéndose la agitación durante 6 horas. El progreso de la reacción se controla por cromatografía de gases.

Finalizada la reacción, se hidroliza con 40 ml de disolución saturada de cloruro amónico, extrayéndose con éter etílico (5x20 ml).

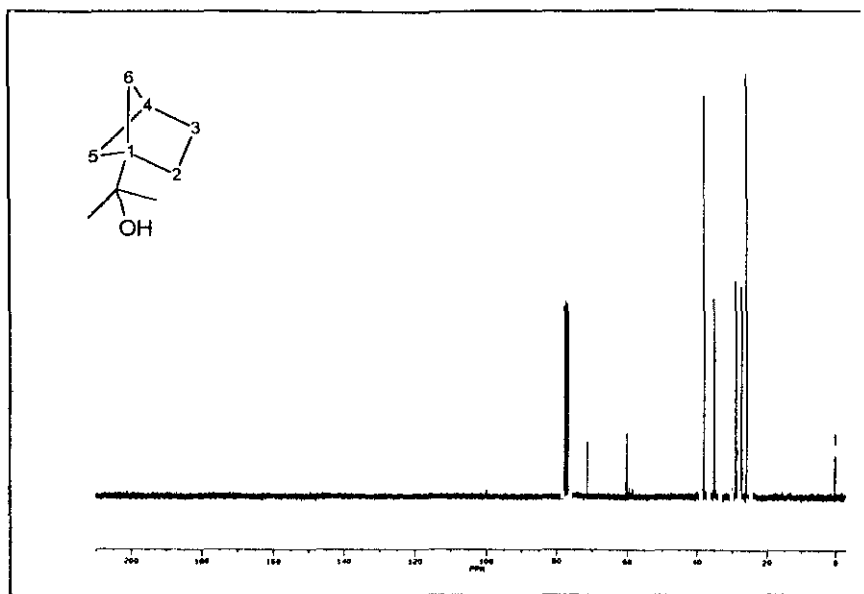
El extracto orgánico se lava con disolución saturada de cloruro sódico (2x50 ml) hasta pH neutro, secándose sobre sulfato magnésico anhidro.

Eliminado el disolvente a presión reducida, el correspondiente derivado bicíclico se purifica por cromatografía de elución, utilizando gel de sílice como soporte y como eluyente n-pentano/éter etílico (20:1) para los biciclo[2.1.1]hexano-metanoles y n-pentano/cloruro de metileno (20:1) para el (1*R*)-1-(3-butenilcarbonil)-5,5-dimetilbiciclo[2.1.1]hexano (279).

5.22.1. α,α -Dimetil-1-biciclo[2.1.1]hexanometanol (272b).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.22., se hacen reaccionar 1,00 g (3,9 mmol) de triflato de (\pm)-2-oxo-1-norbornilo (215b) con 11,7 ml de una disolución 1,0 M de bromuro de metilmagnesio en hexano. Se obtienen 0,42 g de α,α -dimetil-1-biciclo[2.1.1]hexanometanol (275b), Rto. 78%.

IR (CCl₄) ν : 3600 (d), 3480 (d), 2960 (f), 2880 (f), 1460 (d) , 1420 (m), 1380 (m), 1370 (m), 1290 (m), 1210 (m), 1150 (m), 1120 (m), 940 (m) cm⁻¹.



^1H -RMN (250, CDCl_3) δ : 2,40-2,37 (m, 1H), 1,72-1,66 (m, 3H), 1,56-1,48 (m, 4H), 1,19 (s, 6H), 1,00-0,99 (m, 2H) ppm.

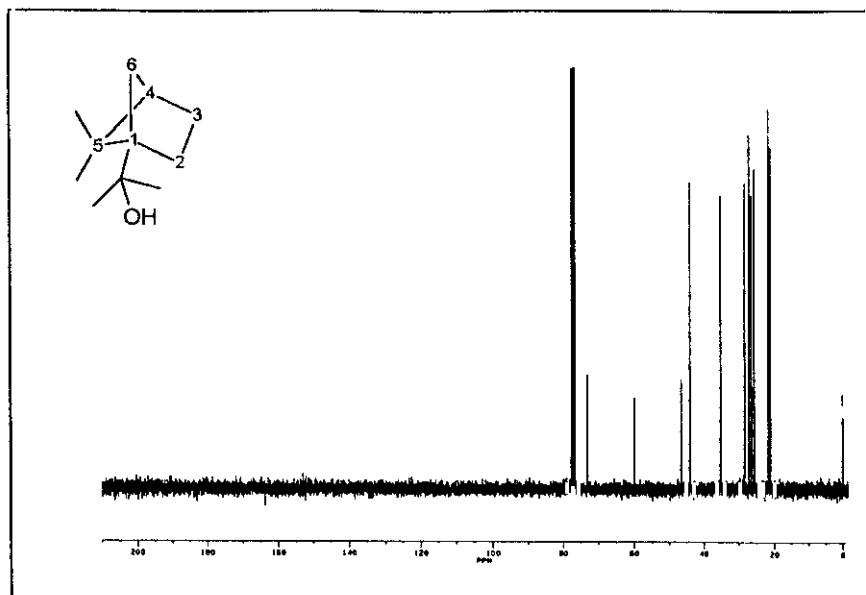
^{13}C -RMN (250, CDCl_3) δ : 71,2 (COH), 60,0 (C1), 37,8 (C5 y C6), 34,9 (C4), 28,8 (C3), 27,2 (C2), 25,7 (dos Me) ppm.

5.22.2 (1R)- $\alpha,\alpha,5,5$ -Tetrametil-1-biciclo[2.1.1]hexanometanol (275c).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.22., se hacen reaccionar 1,00 g (3,5 mmol) de triflato de (1R)-3,3-dimetil-2-oxo-1-norbornilo (**215c**) con 10,5 ml de una disolución 1,0 M de bromuro de metilmagnesio en hexano. Se obtienen 0,51 g de (1R)- $\alpha,\alpha,5,5$ -tetrametil-1-biciclo[2.1.1]hexanometanol (**275c**), Rto. 86%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -13,3 ($c = 1,06$, MeOH).

IR (CCl_4) ν : 3620 (d), 3500 (d), 2960 (f), 2890 (f), 1460 (m), 1380 (m), 1370 (m), 1200 (m), 1120 (m), 945 (m) cm^{-1} .

(s, 3H) ppm.



^{13}C -RMN (250, CDCl_3) δ : 73,1 (COH), 60,0 (C1), 46,5 (C5), 44,0 (C4), 35,2 (C6), 28,4 (Me-C-OH), 27,2 (Me-C-OH), 26,5 y 25,7 (C2 y C3), 21,7 (Me), 21,1 (Me) ppm.

EM m/e (%B): 153 (M^+ -Me, 1), 150 (2), 135 (8), 109 (10), 107 (37), 95 (15), 93 (11), 82 (13), 81 (13), 69 (40), 67 (40), 59 (98), 55 (12), 42 (100), 41 (66).

5.22.3. (1S)- $\alpha,\alpha,5,5$ -Tetrametil-1-biciclo[2.1.1]hexanometanol (275d).

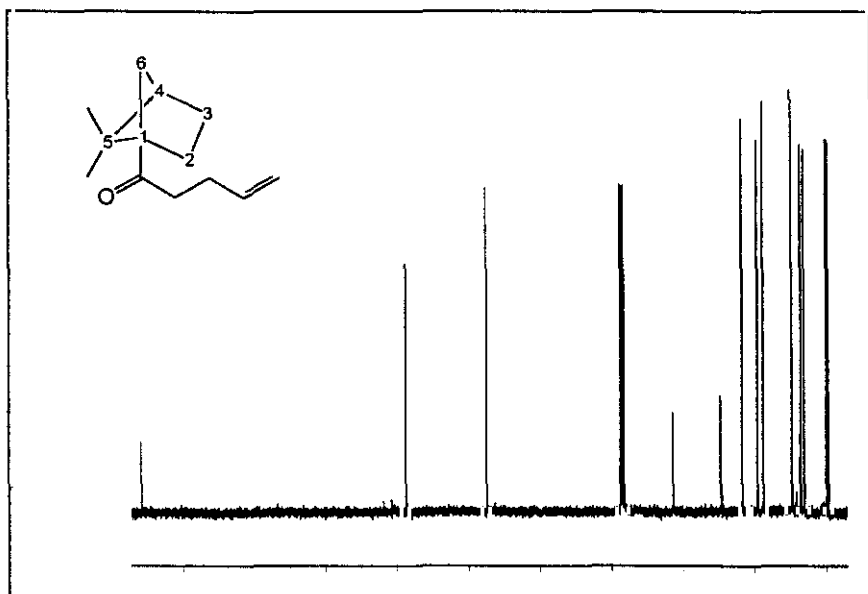
Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.22., se hacen reaccionar 1,00 g (3,5 mmol) de triflato de (1R)-7,7-dimetil-2-oxo-1-norbornilo (**215d**) con 10,5 ml de una disolución 1,0 M de bromuro de metilmagnesio en hexano. Se obtienen 0,45 g de (1S)- $\alpha,\alpha,5,5$ -tetrametilbiciclo[2.1.1]hexanometanol (**275d**), Rto. 76%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$

+12,6 ($c = 0,96$, MeOH).

Datos espectroscópicos en el apartado 5.22.2.

5.22.4. (1*R*)-1-(3-Butenilcarbonil)-5,5-dimetilbicyclo[2.1.1]hexano (279).

Siguiendo el método general descrito en el apartado 5.22., se hacen reaccionar 1,0 g (3,5 mmol) de triflato de (1*R*)-3,3-dimetil-2-oxo-1-norbornilo (**215c**) con 10,5 ml de una disolución 1,0 M de bromuro de vinilmagnesio en hexano. Se obtienen 0,55 g de (1*R*)-1-(3-butenilcarbonil)-5,5-dimetilbicyclo[2.1.1]hexano (**279**), Rto. 82%. $[\alpha]_D^{20} -8,0$ ($c = 0,43$, MeOH).



IR (CCl_4) ν : 3080 (d), 2970 (f), 2900 (f), 1700 (f), 1640 (m), 1390 (m), 1370 (m), 1270 (m), 1000 (m), 920 (m) cm^{-1} .

^1H -RMN (250, CDCl_3) δ : 5,82-5,67 (m, 1H), 4,99-4,88 (m, 2H), 2,50-1,50 (m, 10H), 1,09 (s, 3H), 1,01 (d, 17,6 Hz, 1H), 0,88 (s, 3H).

^1H -RMN (250, CDCl_3) δ : 5,82-5,67 (m, 1H), 4,99-4,88 (m, 2H), 2,50-1,50 (m, 10H), 1,09 (s, 3H), 1,01 (d, 17,6 Hz, 1H), 0,88 (s, 3H) ppm.

^{13}C -RMN (250, CDCl_3) δ : 211,7 (CO), 137,5 (-CH=), 114,9 (=CH₂), 62,8 (C1), 49,5 (C5), 43,4 (C4), 39,1 (CH₂CO), 37,5 (C6), 29,5 (CH₂-CH=), 27,0 y 26,1 (C2 y C3), 20,0 (Me), 19,4 (Me) ppm.

EM m/e (%B): 192 (M^+ , 13), 177 (18), 151 (40), 150 (20), 149 (27), 138 (100), 109 (73).

6. Conclusiones

Las conclusiones más importantes que se pueden extraer de esta memoria se resumen a continuación:

- a) La reacción de 1-metil-2-norbornanonas, fácilmente accesibles (algunas de ellas comerciales como el alcanfor o la fencona), con anhídrido trifílico en presencia de DIMPA como base tamponante, conduce de forma sencilla a triflatos de 2-metilén-1-norbornilo. El *paso* clave de esta reacción es la *transposición de Wagner-Meerwein* del catión 1-metil-2-trifililoxi-2-norbornílico inicialmente formado. Si la 1-metil-2-norbornanona de partida es homoquiral se consigue la obtención de triflatos de 2-metilén-1-norbornilo de forma enantioespecífica.
- b) La reacción anterior permite soslayar el principal impedimento que existía a la hora de obtener y estudiar los derivados cabeza de puente del norbornano, debido a que la elevada nucleofugacidad del grupo triflato permite su sustitución por otros grupos funcionales.
- c) La reacción de 1-metil-2-norbornanonas con anhídrido trifílico en presencia de un nucleófilo (por ejemplo acetonitrilo), no conduce a los correspondientes triflatos de 1-norbornilo sustituidos en posición C2 por dicho nucleófilo (como nosotros esperábamos), sino a diferentes productos dependiendo de la estructura de la 1-metil-2-norbornanona de partida. Merece destacarse la reacción de alcanfor (1,7,7-trimetil-2-norbornanona), que conduce a triflatos de 4,7,7-trimetil-1-norbornilo sustituidos en posición C3-*exo* por el correspondiente nucleófilo; alguno de estos tipos de derivados presenta utilidad sintética, que se encuentra incrementada por las posibilidades reactivas que se desprenden de poseer un grupo triflato en una posición cabeza de puente, como ya se comentó en el apartado b.
- d) La reacción de triflatos de 2-metilén-1-norbornilo con diferentes nucleófilos, como acetonitrilo, yoduro de magnesio eterato o hidruro de litio y aluminio, conduce respectivamente a las correspondientes acetamidas, yoduros y alcoholes cabeza de puente, con buenos rendimientos en la mayoría de los casos.

- e) Las *N*-(1-norbornil)acetamidas obtenidas según se indicó en el apartado d presentan un elevado interés sintético, ya que su solvolisis conduce de forma enantioespecífica a 1-norbornilaminas, productos éstos que poseen una interesante actividad virostática, y que son de difícil obtención por otras rutas sintéticas. Además estas aminas homoquirales pueden ser utilizadas como auxiliares quirales próticos.

- f) La reacción de 2-hidroxi-1-metil-2-norbornanocarbonitrilos (cianhidrinas de 1-metil-2-norbornanonas) con anhídrido triflico en presencia de piridina como base tamponante, proporciona de forma sencilla 2-metilén-1-norbornanocarbonitrilos; como en el caso a, el *paso* clave para la obtención de estos productos es una *transposición de Wagner-Meerwein*, en esta ocasión de un catión 2-ciano-1-metil-2-norbornílico. Si la cianhidrina de partida es homoquiral, la reacción se produce de forma enantioespecífica.

- g) La reacción anterior constituye una vía de acceso fácil a interesantes ácidos 1-norbornanocarboxílicos homoquirales (mediante hidrólisis del grupo ciano), entre los que merece destacarse el ácido cetopínico (7,7-dimetil-2-oxo-1-norbornanocarboxílico) que ha sido ampliamente utilizado como auxiliar quiral en síntesis asimétrica.

- h) La reacción de diferentes 2-norbornanonas (obtenidas mediante ozonolisis reductora de los correspondientes derivados 2-metilén-1-norbornánicos obtenidos por nosotros) con hidroxilamina, y posterior tratamiento de la oxima formada con anhídrido triflico en presencia de piridina, da lugar a productos resultantes de la *fragmentación de Beckmann* de dichas oximas, de forma sencilla y con buenos rendimientos. La fragmentación se lleva a cabo generalmente en el enlace C1-C2 del sistema norbornánico, debido a que estas 2-norbornanoximas suelen presentar como disposición más estable aquella que sitúa el enlace nitrógeno-oxígeno de forma antiperiplanar a dicho enlace C1-C2. Esta reacción constituye un método sencillo para la obtención de diferentes derivados ciclopentánicos homoquirales, de gran importancia como intermedios clave para la síntesis de productos naturales. Entre éstos merece destacarse la

obtención de 3-oxociclopentanoacetonitrilos ópticamente activos a partir de triflatos de 2-oxo-1-norbornilo homoquirales.

- i) La reducción de triflatos (o acetatos de 2-oxo-1-norbornilo) con hidruro de litio y aluminio conduce de forma diastereoselectiva a triflatos de 2-hidroxi-1-norbornilo o 1,2-norbornanodiolos. Estos sustratos presentan considerable interés como auxiliares quirales próticos. Además, hemos comprobado que la obtención de 1,2-norbornanodiolos constituye un excelente método para conseguir derivados 1,3-ciclopentánicos homoquirales, puesto que la ruptura oxidativa de dichos norbornanodiolos con *meta*-periyodato sódico, conduce fácilmente y en condiciones suaves a 3-oxociclopentanoacetaldehidos ópticamente activos. Por otro lado, y de forma análoga, la reducción de 1-amino-2-norbornanonas (obtenidas fácilmente por nosotros) con hidruro de litio y aluminio, conduce de forma diastereoselectiva a 1-amino-2-norbornanoles, productos éstos de probada utilidad como auxiliares quirales o como intermedios en la síntesis de otros auxiliares quirales de mayor complejidad y versatilidad (como oxazolidonas, tioxazolidonas y aziridinas).
- j) Una excepción a la reducción de triflatos de 2-oxo-1-norbornilo, con hidruro de litio y aluminio comentada en el apartado i, es la reducción del triflato de 3,3-dimetil-2-oxo-1-norbornilo, que se produce con contracción de anillo, mediante una reacción de tipo *quasi*-Favorskii, dando lugar de forma enantioespecífica a 5,5-dimetil-1-biciclo[2.1.1]hexanometanol.
- k) El mismo tipo de contracción de anillo ocurre cuando los triflatos de 2-oxo-1-norbornilo son tratados con nucleófilos más voluminosos que el hidruro, como son los *reactivos de Grignard*. Esto constituye un método fácil para la obtención de interesantes derivados cabeza de puente del biciclo[2.1.1]hexano, difícilmente accesibles por otras vías sintéticas. Además, alguno de éstos derivados 1-biciclo[2.1.1]hexánicos, como son los 1-biciclo[2.1.1]hexanometanoles, presentan utilidad para la obtención de otros derivados cabeza de puente del norbornano, gracias a la facilidad con estos sustratos tensos experimentan procesos de expansión de anillo.

7. Bibliografía

1. a. Craig, D. P.; Mellor, D. P. *Top. Curr. Chem.* **1976**, *63*, 1.
b. Russell, G. F.; Hillis, J. I. *Science*, **1971**, *172*, 1043.
c. Friedman, L.; Miller, J. G. *Science*, **1971**, *172*, 1044.
d. Blaschke, G.; Kraft, H. P.; Markgraf, H. *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 2318.
e. Pflugmann, G.; Spahn, H.; Mutschler, E. *J. Chromatogr.* **1987**, *416*, 331.
2. a. Frechet, J.; Halgas, J.; Sherrington, D. *Reactive Polymers*, **1983**, *1*, 227.
b. Calmes, M.; Daunis, J.; Ismaili, H.; Jacquier, R.; Koudou, J.; Nkusi, G.; Zouanate, A. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 6021.
3. a. Morrison, J. D.; Scott, J. W. "Asymmetric Synthesis", Vol 4, Academic Press: New York, **1984**.
b. Crosby, J. *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 4789.
c. Mori, K. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 3233.
4. a. Coppola, G. M.; Schuster, H. F. "Asymmetric Synthesis", Wiley: New York, **1987**.
b. Hanessian, S. "Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach", Pergamon: Elmsford (New York), **1983**.
c. Jurczak, J.; Pikul, S.; Bauer, T. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 447.
d. Jurczak, J.; Gotebiowski, A. *Chem. Rev.* **1984**, *89*, 149.
5. a. Morrison, J. D.; Scott, T. "Asymmetric Synthesis", Vol. 1-5, Academic Press: New York, **1983-1985**.
b. Nogradi, M. "Stereoselective Synthesis", V. C. H.: New York, **1987**.
c. Morrison, J. D.; Mosher, H. S. "Asymmetric Organic Reactions", Prentice-Hall: Englewood Cliffs (New Jersey), **1971**.
d. Ward, P. *Chem. Soc. Rev.* **1990**, *19*, 1.
e. Kochetkov, K. A.; Belikov, V. M. *Russ. Chem. Rev.* **1987**, *56*, 1045.
f. Oppolzer, W. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 1989.
g. Whitesell, J. K. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 158.
6. a. Cram, D. J.; Elhafez, F. A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5828.
b. Cram, D. J.; Kopecky, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2748.
c. Leitereg, T. J.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4019.
d. Salem, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 94 y *Anh. Top. Curr. Chem.* **1980**, *88*, 145.
e. Ashby, E. C.; Laemmle, J. *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 521.
f. Bartlett, P. A. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 2.
7. Ahn, K. H.; Lim, A.; Lee, S. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1994**, *5*, 2435.
8. Davis, F. A.; Thimareddy, R.; Weismiller, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5964.
9. Masamune, S.; Choy, W.; Petersen, J. S.; Sita, L. R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 1.
10. a. Buchardt, O. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 179.
b. Cavazza, H.; Pietra, F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7261.
c. Barron, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5539.

11. a. Morrison, J. D. *"Asymmetric Synthesis"*, Vol. 5., Academic Press: New York, 1985.
b. Tomioka, K. *Synthesis*, 1990, 541.
c. Consiglio, G.; Waymouth, R. *Chem. Rev.* 1989, 89, 257.
12. Hof, R. P.; Poerlert, M. A.; Peper, N. C. M. W.; Kellogg, R. M. *Tetrahedron: Asymmetry*. 1994, 5, 31.
13. a. Josephy, E.; Radt, F. *"Elsevier's Encyclopaedia of Organic Chemistry"*, Vol. 12 A, Elsevier: Amsterdam, 1948.
b. Simonsen, J. L. Owen, L. N. *"The Terpenes"*, Vol. 2., 2^a Ed. Cambridge University Press: Cambridge, 1949.
c. Coffey, S.; Ansell, M. F. *"Rodd's Chemistry of Carbon Compounds"*, Vol. 2, Elsevier: Amsterdam, 1969, 136 y Suppl. Vol. 2c, 1974, 53.
d. Overon, K. H.; Hanson, J. R. *"Terpenoids and Steroids"*, Vol. 1-9, 11 y 12 The Chemical Society / The Royal Society of Chemistry: London, 1969-1983.
e. Mayo, P. de. *"Mono- and Sesquiterpenoids"*, Vol. 2, Interscience: New York, 1959, 53.
f. Money, T. *Nat. Prod. Rep.* 1985, 2, 253.
g. Money, T.; Atta-ur-Rahman, *"Studies in Natural Products Chemistry"*, Vol. 4, Elsevier: Amsterdam, 1989.
h. Ho, T. H. *"Enantioselective Synthesis: Natural Products from Chiral Terpenes"*, John Wiley: New York, 1991.
14. a. Solas, D.; Wolinsky, J. J. *Org. Chem.* 1983, 48, 1988.
b. Eck, C. R.; Hodgson, G. L.; McSweeney, D. F.; Mills, R. W.; Money, T., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1974, 1938.
c. Corey, E. J.; Semmelhack, M. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 2755.
d. Corey, E. J.; Kirst, H. A.; Katzenellenboyen, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 6314.
e. Corey, E. J.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 226.
f. Oppolzer, W.; Chapuis, C. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 4665.
15. a. Stevens, R. V.; Chang, J. H.; Lapalme, R.; Schow, S.; Schlageter, M. G.; Shapiro, R.; Weller, H. N. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 7719.
b. Woodward, R. B. *Pure Appl. Chem.* 1968, 17, 519; 1971, 25, 283 y 1973, 33, 145.
c. Shibuya, H.; Fujioka, H.; Kajiwarra, A.; Yamamoto, Y.; Kitagawa, I. *Chem. Pharm. Bull.* 1982, 30, 1271.
d. Shibuya, H.; Fujioka, H.; Kajiwarra, A.; Yamamoto, Y.; Suzuki, K.; Kitagawa, I. *Chem. Pharm. Bull.* 1982, 30, 1280.
e. Marquet, A.; Dvolaitzky, M. Arigoni, D. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1967, 2956.
f. Narula, A. S.; Sethi, S. P. *Tetrahedron. Lett.* 1984, 25, 685.
g. Stevens, R. V.; Beaulieu, N.; Chan, W. H.; Daniewski, A. R.; Takeda, T.; Waldner, A.; Williard, P. G.; Zutter, V. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 1039.
16. a. Hutchinson, J. H.; Piper, S. E.; Money, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1984, 455.
b. Hutchinson, J. H.; Money, T. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 1819.

- c. Hutchinson, J. H.; Money, T.; *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 1.
17. Reychler, A. *Bull. Soc. Chim. Paris*, **1898**, *19*, 120.
18. a. Wilen, S. H. *Top. Stereochem.* **1971**, *6*, 107.
b. Openshaw, H. T.; Whittaker, N. *J. Chem. Soc.* **1963**, 1461.
19. a. McKenzie, A. *J. Chem. Soc.* **1906**, 365.
b. McKenzie, A.; Wren, H. *J. Chem. Soc.* **1906**, 688.
20. a. Prelog, V. *Helv. Chim. Acta*, **1953**, *36*, 308.
b. Prelog, V.; Ceder, O.; Wilhem, M. *Helv. Chim. Acta*, **1955**, *38*, 303.
c. Prelog, V.; Philbin, E.; Watanabe, E.; Wilhem, M. *Helv. Chim. Acta*, **1956**, *39*, 1986.
21. a. Sisido, K.; Kumazawa, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 125.
b. Mitsui, S.; Kudo, Y. *Tetrahedron*, **1967**, *23*, 4271.
22. Palmer, M. H.; Reid, J. A. *J. Chem. Soc.* **1960**, 931 y **1962**, 1762.
23. Morrison, J. D. "Asymmetric Synthesis", Vol. 3, Parte B, Academic Press: New York, **1984**.
24. a. Smith, A. B.; Hale, K. J.; Laakso L. F.; Chen, K.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6963.
b. Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49.
c. Kim, B. H.; Curran, D. P. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 293.25.
d. Tanaka, K.; Uno, H.; Osuga, H.; Suzuki, H.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, *5*, 1175.
e. Tsai, W. J.; Lin, Y. T.; Uang, B. J.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, *5*, 1195.
25. a. May, P. J. (Glaxo Laboratories), *Patente alemana, Ger. Offen.* DE 2.410.492. *Chem. Abstr.* **1975**, *82*, 16403n.
b. Martínez, A. G.; Vilar, E. T. *Patente española, Span.* ES 2.031.033. *Chem. Abstr.* **1993**, *119*, 271432r.
c. Roos, J. T. H.; Willians, D. R. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1977**, *39*, 1294.
26. a. Bartlett, P. D.; Knox, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 3184.
b. Beack, P.; Adams, J. T.; Barron, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2494.
c. Beack, P.; Tranick, R. J.; Simpson, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5073.
d. Beack, P.; Harris, B. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6363.
e. Müller, P.; Mareda, J.; Olah, G. "Cage Hydrocarbons", John Wiley: New York, **1990**, 189.
f. Greenberg, A.; Liebman, J. F. "Strained Organic Molecules", Academic Press: New York, **1978**.
g. Traynham, J. G.; Dhen, J. S. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1545.
h. Bartlett, P. D.; Cohen, S. G.; Cotman, J. D.; Kornblum, N.; Landy, J. R.; Lewis, E. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 1003.
i. Bartlett, P. D.; Lewis, E. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 1005.
27. a. Fort Jr., R. C.; Schleyer, P. v. R. *Adv. Alicycl. Chem.* **1966**, *1*, 283.
b. Fort, R. C.; Olah, G. A.; Schleyer, P. v. R. "Carbonium Ions", Vol. 4, John Wiley / Interscience: New York, **1973**, 1783.
c. Wiberg, K. B.; Lowry, B. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3188.

- d. Martínez, A. G.; Vilar, E. T.; Fraile, A. G.; Franco, C. R.; Salvador, J. S.; Subramanian, L. R.; Hanack, M. *Synthesis*, **1987**, 321.
- e. Martínez, A. G.; Vilar, E. T.; López, J. C.; Alonso, J. M.; Hanack, M.; Subramanian, L. R. *Synthesis*, **1991**, 353.
- 28. a. Patai, S.; Rappoport, Z. *"The Chemistry of Sulphonic Acids, Esters and Theirs Derivatives"*, John Wiley: New York, **1991**.
- b. Stang, P. J.; Hanack, M.; Subramanian, L. R. *Synthesis*, **1982**, 85.
- 29. a. Su, T. M.; Sliwinsky, W. F.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5386.
- b. Bingham, R. C.; Sliwinsky, W. F.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3471.
- c. Bingham, R. C.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 3189.
- 30. a. Brown, H. C. *"The Nonclassical Ion Problem"*, Plenum Press: New York, **1977**.
- b. Schleyer, P. v. R.; Woodworth, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6528.
- c. Scherrod, S. A.; Bergman, R. G.; Gleicher, G. J.; Morris, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4615.
- d. Biemann, R.; Grob, C. A.; Kürz, D.; Yao, G. W. *Helv. Chim. Acta*, **1985**, *68*, 2158.
- e. Takeuchi, K.; Yoshida, M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3772.
- f. Hrovat, D. A.; Borden, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3227.
- g. Moriarty, R. M.; Tuladhar, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3228.
- h. Martínez, A. G.; Barcina, J. O.; Herrero, M. E. R.; Dios, M. I. de; Vilar, E. T.; Subramanian, L. R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7285.
- i. Olah, G. A.; Lee, C. S.; Prakash, G. K. S.; Moriarty, R. M.; Rao, M. S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10728.
- j. Herrero, M. E. R. *"Tesis Doctoral: Nuevos Tipos de Carbocationes no Clásicos"*, Universidad Complutense: Madrid, **1994**.
- 31. Martínez, A. G.; Fraile, A. G. *An. Quim.* **1980**, *76c*, 127.
- 32. Gramstad, T.; Haszeldine, R. N. *J. Chem. Soc.* **1957**, 4069.
- 33. a. Eaton, P. E.; Yang, C. X.; Xiong, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3225.
- b. Eaton, P. E.; Zhou, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3118.
- d. Luh, T. Y.; Stock, L. M. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 338.
- 34. a. Martínez, A. G.; Marín, M. G.; Ossorio, R. P.; Hanack, M. *An. Quim.* **1976**, *72*, 670.
- b. Bentz, H.; Subramanian, L. R.; Hanack, M.; Martínez, A. G.; Marín, M. G.; Perez-Ossorio, R. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 9.
- c. Martínez, A. G.; Marín, M. G. *An. Quim.* **1978**, *74*, 339.
- d. Martínez, A. G.; Ríos, I. E.; Vilar, E. T. *Synthesis*, **1979**, 382.
- e. Martínez, A. G.; Álvarez, R. M.; Vilar, E. T.; Antón, M. R. G. *An. Quim.* **1981**, *77c*, 196.
- f. Martínez, A. G.; García, J. M. S.; Álvaro, A. N. *An. Quim.* **1981**, *77c*, 209.
- g. Martínez, A. G.; Fraile, A. G.; García, J. M. S. *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 815.
- h. Martínez, A. G.; Ríos, I. E.; Barcina, J. O.; Hernando, M. M. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 982.
- i. Martínez, A. G.; Vilar, E. T.; Marín, M. G.; Franco, C. R. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 1282.

-
35. a. Newton, R. F.; Roberts, S. M. *Synthesis*, **1984**, 389.
b. Comer, F. W.; McCapa, F.; Qureshi, I. H.; Scott, A. I. *Tetrahedron*, **1967**, *23*, 4761.
c. Reissig, H. V. *Org. Synt. Highlights*, **1991**, 96.
d. Karsten, K. *Org. Synt. Highlights*, **1991**, 137.
36. a. Oppolzer, W.; Schneider, P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 389.
b. Betz, S. M.; Dabbagh, G. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *45*, 425.
c. Trost, B. M.; Chan, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2315.
d. Lipshutz, B. H.; Wilhem, R. S.; Kozlowski, R. S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3983.
e. Gadwood, R. C.; Mallick, A. J.; De Winter, J. *Org. Chem.* **1984**, *52*, 474.
37. Imaki, K.; Yoshinobu, A.; Okegawa, T. *Patente Europea, Eur. Pat. Appl.* EP 180.100 y EP 210.772. *Chem. Abstr.* **1986**, *105*, 97180f y **1987**, *106*, 175951v.
38. a. Connolly, J. D.; Overton, K. H. *J. Chem. Soc.* **1961**, 3366.
b. Grieco, P. A.; Yokohama, Y.; Gilman, S.; Ohfuné, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 870.
c. Krow, G. R. *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 2697.
d. Yamada, K.; Kanekiyo, T.; Tanaka, S.; Naruchi, K.; Yamamoto, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7003.
e. Winters, L. J.; Fischer, J. F.; Ryan, E. R. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 129.
f. Yates, P.; Hagens, R. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2623.
g. Yates, P.; Tam, J. C. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 739.
h. Gream, G. E.; Wege D.; Mular, M. *Aust. J. Chem.* **1974**, *27*, 567.
i. Liu, H. J.; Chan, W. H. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 708.
j. Liu, H. J.; Chan, W. H. *Can. J. Chem.* **1982**, *70*, 1081.
k. Shibuya, H.; Fukioka, H.; Yamamoto, Y.; *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 1280.
l. Meyer, W. L.; Lobo, A. P.; McCarty, R. N. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 1754.
m. Okada, K.; Mukai, T. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 359.
n. Danieli, B.; Palmisano, G. *Chem. Ind. (London)*, **1976**, 565.
39. Martínez, A. G.; Vilar, E. T.; Fraile, A. G.; Barcina, J. O.; Hanack, M.; Subramanian, L. R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1503.
40. a. Burzin, K. *Patente alemana, Ger. Offen.* DE 3.216.085. *Chem. Abstr.* **1984**, *100*, 51148v.
b. Binger, P.; Wedemann, P. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5847.
c. Dieter, R. K.; Tokles, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2040.
41. a. Beckmann, E. *Chem. Ber.* **1886**, *19*, 988.
b. Gawley, R. E. *Org. React.* **1987**, *35*, 1.
42. Werner, A.; Detscheff, T. *Ber.* **1905**, *38*, 69.
43. Blatt, A. H.; Barnes, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 1148.
44. Komeno, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1960**, *8*, 680.
45. Shoppee, C. W.; Roy, S. K. *J. Chem. Soc.* **1963**, 3774.
46. Couley, R. T.; Mikulski, F. A. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 97.

47. Wakabayashi, N.; Waters, R. M.; Law, M. W. *Org. Prep. Proced. Int.* **1974**, 6, 203.
48. Cottingham, R. W. *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 1473.
49. Sato, T.; Obase, H. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 1633.
50. Krow, G. R. *Tetrahedron*, **1981**, 37, 1283.
51. Morita, K.; Suzuki, Z. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 233.
52. Stevens, R. V.; Gaeta, F. C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 6105.
53. a. Kozlov, N. G.; Pehk, T.; *Zh. Org. Khim.* **1982**, 18, 1118; *J. Org. Chem. USSR, Ed. Engl.* **1982**, 18, 968.
b. Suginome, H.; Furukawa, K.; Orito, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1004.
c. Nayak, U. R.; Satyamarayana, U.; Shitole, H. R. *Indian J. Chem. Sect. B*, **1985**, 24B, 997.
d. Verhaeghe, D. G.; Webe, G. S.; Pappalardo, P. A. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 4041.
e. Hunt, P. A.; Moody, C. J.; Slawin, A. M.; Willians, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1992**, 831.
54. a. Eaton, P. E. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 1421.
b. Della, E. W.; Head, N. J. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2850.
c. Olah, G. A.; Lee, C. S.; Prakash, G. K. S.; Moriarty, R. M.; Rao, M. S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10728.
55. a. Wiberg, K. B.; Lowry, B. R.; Colby, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 3188.
b. Wu, Y. D.; Kirmse, W.; Houck, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4557.
c. Della, E. W.; Head, N. J. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2850.
d. Wiberg, K. B.; Lowry, B. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3188.
e. Coulson, C. A.; Moffit, W. E. *J. Chem Phys.* **1947**, 15, 151.
f. Walsh, A. D. *Trans. Faraday Soc.* **1949**, 45, 179.
g. Meinwald, J.; Lewis, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 2769.
h. Wiberg, K. B.; Lowry, B. R.; Nist, B. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 1594.
56. Della, E. W.; Gile, P. M.; Sdriessen, C. H. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4354.
57. a. Sernagiotto, E. *Gazz. Chim. Ital.* **1917**, 47, 153 y **1918**, 48, 52.
b. Büchi, G.; Goldman, I. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 4741.
58. Horner, L.; Spietschka, E. *Ber.* **1955**, 88, 934.
59. Meinwald, J.; Gassman, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 2857 y **1960**, 82, 5445.
60. Ebisu, K.; Batty, L. B.; Higaki, J. M.; Larson, H. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 1995.
61. Fong, W. C.; Thomas, R.; Scherer, Jr. K. V. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 12, 3789.
62. a. Carlson, R. G.; Pierce, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 6213.
b. Hirata, T.; Suga, T. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 412.
63. a. Cookson, R. C.; Hudec, J.; Knight, S. A.; Whitear, B. R. D. *Tetrahedron*, **1963**, 19, 1995.
b. Liu, R. S. H.; Hammond, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 1892.
c. Srinivasan, R. *J. Phys. Chem.* **1963**, 67, 1367.
64. a. Wenkert, E.; Strike, D. P. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 1883.
b. Wilberg, K. B.; Klein, G. W. *Tetrahedron Lett.* **1963**, 4, 1043.

65. Martínez, A. G.; Vilar, E. T.; Barcina, J. O.; Herrero, M. E. R.; Cerero, S. de la M.; Hanack, M.; Subramanian, L. R. *Tetrahedron: Asymmetry*. 1993, 4, 2333.
66. Abeywickrema, R. S.; Della, E. W. *Org. Prep. Proc. Int.* 1980, 12, 357.
67. Kido, F.; Uda, H.; Yoshikoshi, A. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1972, 14, 1755.
68. Casella, L.; Jommi, G.; Montanari, S.; Sisti, M. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 2067.
69. Ferrari, M.; Jommi, G.; Miglierini, G.; Pagliarin, R.; Sisti, M. *Synth. Commun.* 1992, 22, 107.
70. Jommi, G.; Miglierini, G.; Pagliarin, R.; Sello, G.; Sisti, M. *Tetrahedron: Asymmetry*. 1992, 3, 1131.
71. Ishizuka, T.; Ishibuchi, S.; Kunieda, T.; *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 3449.
72. Jingen, D.; Yaozhong, J.; Guilan, L.; Lanjun, W.; Aiqiao, M. *Synthesis*, 1991, 963.
73. a. Yan, T. H.; Chu, V. V.; Lin, T. C.; Tseng, W. H.; Cheng, T. W. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 5563.
- b. Yan, T. H.; Tan, C. W.; Lee, H. C.; Lo, H. C.; Huang, T. Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 2613.
- c. Ahn, K. H.; Lee, S.; Lim, A. J. *Org. Chem.* 1992, 57, 5065.
- d. Ahn, K. H.; Lim, A.; Lee, S. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1993, 4, 2435.
74. Calmes, M.; Daunis, J.; Hanouneh, A.; Jacquier, R. *Tetrahedron: Asymmetry*. 1994, 5, 817.
75. Bartlett, P. D.; Knox, L. H.; *Org. Synth.* 1965, 45, 14 y 55.
76. Kokke, W. C. M. C.; Varkevisser, F. A. J. *Org. Chem.* 1974, 39, 1653.
77. Nickon, A.; Nishida, T.; Frank, J. J. *Org. Chem.* 1971, 36, 1075.
78. Eliel, E. L.; Frazee, W. J. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 3598.
79. Hoffmann, R. W.; Herold, T. *Chem. Ber.* 1981, 114, 375.
80. Taber, D. F.; Raman, K. J. *Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 5935.
81. a. Oppolzer, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1984, 23, 876.
- b. Oppolzer, W.; Chapuis, C.; Bernardinelli, G.; *Helv. Chim. Acta*, 1984, 67, 1397.
- c. Oppolzer, W.; Dupuis, D. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 5437.
- d. Oppolzer, W.; Dudfield, P.; Stevenson, T.; Godel, T. *Helv. Chim. Acta*, 1985, 68, 212.
- e. Oppolzer, W.; Mills, R. J.; Reglier, M. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 183.
- f. Oppolzer, W.; Dudfield, P. *Helv. Chim. Acta*, 1985, 68, 216.
- g. Oppolzer, W.; Dudfield, P. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 5037.
- h. Oppolzer, W.; Pedrosa, R.; Moretti, R. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 831.
82. a. Noe, C. R. *Chem. Ber.* 1982, 115, 1607.
- b. Kelly, T. R.; Arvanitis, A. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 39.
83. Herold, T.; Hoffmann, R. W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1978, 17, 768.
84. a. Hoffmann, R. W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1982, 21, 555.
- b. Hoffmann, R. W.; Helbig, W. *Chem. Ber.* 1981, 114, 280.
85. Hoffmann, R. W.; Zeis, H. J.; Ladner, W.; Tabche, S. *Chem. Ber.* 1982, 115, 2357.
86. a. Oppolzer, W.; Chapuis, C.; Guo, M.; Reichlin, D.; Godel, T. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23,

- 4781.
- b. Oppolzer, W.; Chapius, C.; Dupuis, D.; Guo, M. *Hel. Chim. Acta*, **1985**, *68*, 2100.
87. a. Helmchen, G.; Schmierer, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 205.
b. Hatakeyama, S.; Matsui, Y.; Suzuki, M.; Sakurai, K.; Takamo, S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6485.
c. Kunisch, F.; Hobert, K.; Wenzel, P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5433.
d. Oppolzer, W.; Pitteloud, R.; Bernardinelli, G.; Baettig, K. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4975.
e. Koch, H.; Scharf, H. D.; Runsink, J.; Leismann, H. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 1485.
88. a. Ade, E.; Helmchen, G.; Heiligenmann, G. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1137.
b. Schmierer, R.; Grotmeier, G.; Helmchen, G.; Selim, A.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 207.
c. Helmchen, G.; Wegner, G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6051.
d. Helmchen, G.; Leikauf, U.; Tauber-Knöpfel, I. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 874.
e. Dorsch, D.; Kunz, E.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3319.
89. Inch, T. D.; Lewis, G. J.; Sainsbury, G. L.; Sellers, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 3657.
90. a. Zwig, J. S.; Luche, J. L.; Barreirou, E.; Crabbé, P. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2355.
b. Battioni, J. P.; Chodkiewicz, W. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 2068.
91. Abenhaim, D.; Boireau, G.; Savourault, B. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3043.
92. Mukaiyama, T.; Soai, K.; Sato, T.; Shimizu, H.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1455.
93. a. Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071.
b. Noyori, R.; Suga, S.; Kawai, K.; Okada, S.; Kitamura, M.; Oguni, N.; Hayashi, M.; Kaneko, T.; Matsuda, Y. *J. Organomet. Chem.* **1990**, *382*, 19.
c. Itsuno, S.; Fréchet, J. M. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4140.
d. Oppolzer, W.; Radinov, R. N. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5645.
e. Tanaka, K.; Ushio, H.; Suzuki, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1700.
f. Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49.
94. Ritter, J. J.; Minieri, P. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 4045.
95. Krimea, L. I.; Cota, D. J. *Org. React.* **1969**, *17*, 213.
96. a. Booth, B. L.; Jibodu, K. O.; Proença, M. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 1151.
b. Booth, B. L.; Jibodu, K. O.; Proença, M. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1983**, 1067.
97. Kevill, D. N.; Wang, A. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 618.
98. Vedejs, F.; Engler, D. A.; Mullins, M. J.; *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3109.
99. Borch, R. F. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 627.
100. Martínez, A. G.; Álvarez, R. M.; Vilar, E. T.; Fraile, A. G.; Hanack, M.; Subramanian, L. R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 581.
101. a. Martínez, A. G.; Fernández, A. H.; Álvarez, R. M.; Vilar, E. T.; Fraile, A. G.; Barcina, J. O.; Subramanian, L. R.; Hanack, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1929.
b. Martínez, A. G.; Fernández, A. H.; Álvarez, R. M.; Vilar, E. T.; Fraile, A. G.; Barcina,

- J. O.; Iglesias, L. P.; Unanue, R.; Subramanian, L. R.; Hanack, M. *J. Heterocyclic. Chem.* **1988**, *25*, 1237.
102. Martínez, A. G.; Fernández, A. H.; Fraile, A. G.; Jiménez, F. M.; Subramanian, L. R.; Hanack, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1630.
103. Diana, G. D.; Pancic, F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 410.
104. Reetz, M. T.; Maier, W. F.; Schwellnus, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 72.
105. Galbraith, A. W. *Brit. Med. Bull.* **1985**, *41*, 381.
106. Barriere, S. L. *Pharm. Int.* **1984**, 139.
107. Swallow, D. L.; Kampfner, *Brit. Med. Bull.* **1985**, *41*, 322.
108. Hay, A. J.; Wolstenholme, A. J.; Skehel, J. J. Smith, M. H. *EMBO J.* **1985**, *4*, 3021.
109. Wilt, J. W.; Parsons, C. T.; Schneider, A.; Schultenover, D. G.; Wagner, W. J. *J. Org. Chem.* **1963**, *33*, 2694.
110. a. Andrezina, R.; Germane, S.; Caune, M. *Eksp. Klin. Farmakoter* **1986**, *15*, 85.
b. Castillo, D. S. del; Teran, A.; Giraldez, A.; Birch, C.; Claramunt, R. M. *Farm. Clin.* **1987**, *4*, 711, 714 y 718.
c. Georgiev, V. S.; Mullen, G. B. *Patente estadounidense*, US 469515. *Chem. Abstr.* **1988**, *108*, 55766h.
d. Kornhuber, J.; Bormann, J.; Hueber, M.; Rushe, K.; Riederer, P. *Eur. J. Pharmacol., Mol. Pharmacol. Sect.* **1991**, *206*, 297.
e. Jackisch, R.; Link, T.; Meufang, B. Koch, R. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **1992**, *320*, 21.
f. Rojas, P. Altagracia, M.; Kravzov, J.; Ríos, C. *Drug. Dev. Res.* **1993**, *29*, 222.
g. Kornhuber, J.; Schoppmeyer, K. Riederer, P. *Neurosci. Lett.* **1993**, *163*, 129.
111. Stang, P. J.; Treptow, W. *Synthesis*, **1980**, 283.
112. Gerp, A. *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 1960.
113. a. Houben, J.; Pfankuch, E. *Justus Liebig Ann. Chem.* **1931**, *489*, 193 y **1933**, *507*, 37.
b. Greenwald, R.; Chaykovsky, M.; Corey, E. J. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1128.
c. Gream, G. E.; Pincombe, C. F.; Wege, D. E. *Aust. J. Chem.* **1974**, *27*, 603.
d. Takai, K.; Hotta, Y.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2417 y *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 1698.
e. Clawson, L.; Buchwald, S. L.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5733.
f. Fitjer, L.; Quabeck, U.; *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 855.
g. Money, T.; Palme, M. H. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, *4*, 2363.
114. a. Giese, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 753.
b. Giese, B.; Harnisch, H.; Lünig, U. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 1345.
c. Giese, B. *"Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds"*, Pergamon Press: Oxford, **1986**.
d. Giese, B.; González-Gómez, J. A. *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 1291.
e. Ohno, M.; Ishizaki, K.; Eguchi, S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1285.
115. Gassman, P. G.; Talley, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 3773.

116. a. Houben, J.; Pfankuch, E. *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1930, 483, 271.
b. Kido, F.; Hisashi, U.; Yoshikoshi, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1972, 14, 1755.
117. Bailey, P. S. "Ozonitation in Organic Chemistry", Vol. 1 y 2, Academic Press: New York, 1978 y 1982.
118. Boyer, J. H. *Chem. Rev.* 1980, 80, 495.
119. a. Lipp, P.; Knapp, H. *Ber.* 1940, 73, 915.
b. Paukstelis, J. V.; Macharia, B. W. *Chem. Commun.* 1970, 131.
120. a. Lemieux, R. V.; Rudloff, E. von, *Can. J. Chem.* 1955, 33, 1710 y 1714.
b. Fatiadi, A. J. *Synthesis*, 1987, 85.
121. a. Henry, P. M.; Lange, G. L.; Patai, S. "The Chemistry of Functional Groups", Supp. A, Pt. 1, Wiley: New York, 1977, 965-1098.
b. Hudlicky, M. "Oxidations in Organic Chemistry", American Chemistry Society: Washington, 1990, 77-84 y 96-98.
122. Wedekind, E.; Schenk, D.; Stüsser, R. *Ber.* 1928, 36, 1075 y 67, 1202.
123. Kalinowski, H. O.; Berger, S.; Braun, S. "¹³C-NMR-Spektroskopie", George-Thieme-Verlag: Stuttgart, 1984, 258.
124. PC-Model (Serena Software, P. O. Box: 3076, Bloomington 47402-3076).
125. Schlenberg, J. W.; Archer, S. *Org. React.* 1965, 14, 1.
126. a. Ward, J. L.; Beale, M. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1993, 2379.
b. Hamberg, M.; Gardner, H. W. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1992, 1, 1165.
127. a. Stang, P. J.; Rappoport, Z.; Hanack, M.; Subramanian, L. R. "Vinyl Cations", Academic Press: New York, 1979.
b. Hanack, M.; Subramanian, L. R. "Houben-Weyl", 4^a ed., Vol. E19c, Thieme: Stuttgart, 1990, 97.
c. Ritter, K. *Synthesis*, 1993, 735.
128. Hanack, M.; Märkl, R.; Martínez, A. G. *Chem. Ber.* 1982, 115, 772.
129. a. Seyden-Penne, J.; Burdett, J. "Reductions by the Aluminio- and Borohydrides in Organic Synthesis", V. C. H. / Lavoisier-Tec & Doc: New York, 1991.
b. Hudlicky, M. "Reductions in Organic Chemistry", John Wiley: New York, 1984, 116-117.
130. March, J. "Advanced Organic Chemistry", 4^a ed., John Wiley / Interscience: New York, 1992, 1080-1083.
131. Paukstelis, J. V.; Macharia, B. W. *Tetrahedron*, 1973, 29, 1955.
132. a. Ropush, W. R.; Adam, M. A.; Peseckis, S. M. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 1377.
b. Chmielewski, M.; Zaxuza, Z.; Abramsi, W.; Bexzecki, C. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 3035.
c. Lodge, E. P.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 3353.
133. Perrin, D. D.; Amarego, I. F.; Perrin, D. R. "Purification of Laboratory Chemicals" 2^a ed. Pergamon Press: Oxford, 1980.
134. Berson, J. A.; Walia, J. S.; Remanick, A.; Suzuki, S.; Reynolds-Warnhoff, P.; Willner, D. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 3986.

-
135. a. Burdon, J.; Farazmand, J.; Stacey, H.; Tatlow, J. C. *J. Chem. Soc.* 1957, 2574.
b. Stang, P. J.; Dueber, T. E. *Org. Synth.* 1974, 54.
136. Fieser, L. F.; Fieser, M. *"Reagents for Organic Synthesis"*, Vol. 1, John Wiley: New York, 1967, 630.
137. a. Libman, J.; Sprecher, M.; Mazur, Y. *Tetrahedron*, 1969, 25, 1679.
b. Bernstein, D. *Tetrahedron Lett.* 1967, 8, 2281.
138. El ácido 7,7-dimetil-2-metilén-1-norbornanocarboxílico aparece mencionado, pero sin describir, como intermedio en la síntesis de un inductor quirál (lit.⁷¹).
139. Kirmse, W.; Arend, W. *Chem. Ber.* 1972, 105, 2746.
140. a. Hart, P. A.; Tripp, M. P. *Chem. Commun.*, 1969, 174.
b. Pross, A.; Sternhell, S. *Aust. J. Chem.* 1970, 23, 989.
141. Brown, F. C.; Morris, D. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, 1977, 125.
142. Ishidate, M.; Kawada, A. *Pharm. Bull.* 1956, 49, 483 y 1957, 51, 14625.
143. a. Jun J. G.; Suh, S. Shin, D. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1989, 1349.
b. Yamamoto, Y.; Furuta, T. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 3971.
c. Furuta, T.; Oshina, E.; Yamamoto, Y. *Heteroat. Chem.* 1992, 3, 471.
144. Sheldrick, G. M.; *SHELXS-86*, Universidad de Göttingen: Alemania, 1986.
145. Frenz, B. A.; Schenk, H.; Olthof-Hazekamp, R. v. K.; Bassi, G. C. *"The Enraf-Nonius CAD4-SDP; a Real-Time System for Concurrent X-Ray Data Collection and Crystal Structure Determination, Computing in Crystallography"*, Delf University Press: Delf (Holland), 1978, 64-71.
146. Walker, N.; Stuart, D. *Acta Crystallogr.* 1983, 39A, 159.
147. Zachariasen, W. H. *Acta Crystallogr.* 1963, 16, 1139.
148. Schmid, G. H.; Fitzgerald, D. H. *Can. J. Chem.* 1968, 46, 3578.
149. Paukstelis, J. V.; Macharia, B. W. *J. Org. Chem.*, 1973, 38, 646.
150. a. Wolinsky, J. *J. Org. Chem.* 1961, 26, 704.
b. Howell, H.; Fischer, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, 110, 575.
151. a. Heya, Y. *Nippon Kagaku. Zasshi.* 1960, 81, 166.
b. Adhya, R. N.; Ghosh, A. C.; Bardhan, J. C. *J. Chem. Soc.* 1956, 358.
152. a. Semmelhack, M. F.; Herndon, J. W.; Springer, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 2497.
b. Semmelhack, M. F.; Herndon, J. W.; Liu, J. K. *Organometallics*, 1983, 2, 1885.